

AGAMMAGLOBULINEMIES DE L'ADULTE ET INFECTION RESPIRATOIRE (à propos de quatre observations)

THÈSE

présentée

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE
de LYON

et soutenue publiquement le 14 Novembre 1963
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Bernard COTTALORDA

né le 2 Février 1934

à NICE (Alpes Maritimes)

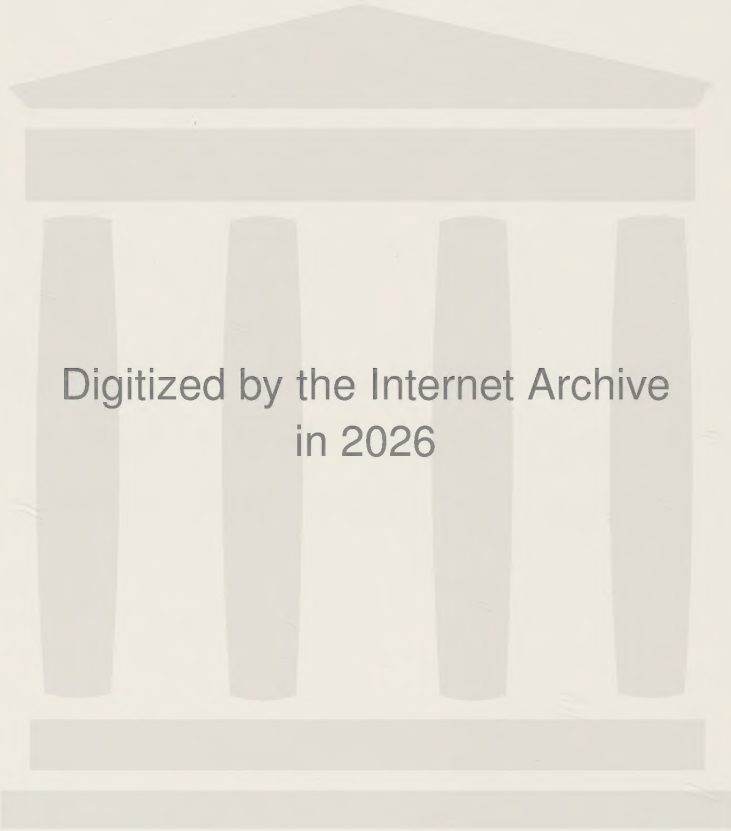


LYON

Imprimerie R. GAUTHIER
35, Rue Viala

1963

AGAMMAGLOBULINEMIES DE L'ADULTE
ET INFECTION RESPIRATOIRE
(à propos de quatre observations)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AGAMMAGLOBULINEMIES DE L'ADULTE ET INFECTION RESPIRATOIRE (à propos de quatre observations)

THÈSE

présentée

à la FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE
de LYON

et soutenue publiquement le 14 Novembre 1963
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Bernard COTTALORDA

né le 2 Février 1934

à NICE (Alpes Maritimes)



LYON

Imprimerie R. GAUTHIER
35, Rue Viala

1963



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires : M. J. LEPINE Membre de l'Institut - M. H. HERMANN Correspondant de l'Institut
Doyen M. J.-F. CIER

Assesseurs MM. M. LEVRAT, L. REVOL

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT
MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHE

PROFESSEURS

Physiologie A.....	MM. CIER J.-F.	Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge	MM. BERNHEIM.
Clinique urologique	CIBERT.	Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN.
Physique biologique,	PONTHUS (dét. à Beyrouth).	Clinique chirurgicale C	BERTRAND.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.	DECHAUME.	Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET.	Pharmacochimie et pharmacologie	DREVON.
Clinique des maladies infectieuses	JEUNE	Médecine légale et déontologie..	ROCHE.
Chimie organique et toxicologie Clinique chirurgicale B	CHAMBON.	Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	WERTHEIMER.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio phonologie	MOUNIER-KUHN.
Clinique médicale B	GONIN	Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE.
Clinique et prophylaxie cardiovasculaires	FAUFERT-RAVAULT	Clinique dermatologique et syphiligraphique et allergologique	THIERS.
Clinique médicale C	FROMENT.	Clinique de pneumo-phisitologie	BRUN.
Chimie biologique et médicale..	CROIZAT.	Clinique traumatologique des membres	CREYSSSEL J.
Clinique chirurgicale A	ENSELME.	Cancérologie	DARGENT.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile ..	MALLET-GUY.	Anatomie pathologique	GUICHARD.
Pharmacie galénique et matière médicale	GUILLEMINET.	Pathologie générale et expérimentale	GIRARD P.
Clinique gynécologique	REVOL.	Anatomie	LATARIET.
Clinique obstétricale.....	POLLOSSON.	Pathologie chirurgicale	PEYCELON.
Médecine du travail	PIGEAUD.	Thérapeutique	GIRARD M.
Clinique médicale A	BOURRET.	Pathologie médicale	VACHON.
Hygiène et action sanitaire et sociale	LEVRAT C.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Physiologie et Pathologie Obstétricales ..	SOHIER.	Histologie et embryologie	PAPILLON.
Physiologie	BANSILLON	Radioologie	MONNET Paul
Botanique et cryptogamie	CHATONNET.	Bactériologie	GUINET.
	NETIEN.	Clinique des maladies endocrinologiques ..	

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER	Pédiatrie et Puériculture	MM. SARROL
Bactériologie	BERTOYE	Climatologie	LACROIX
Chirurgie générale.....	MANSUY	Propédeutique chirurgicale.....	LIARAS
Chimie pharmaceutique.....	COLLET	Neuro-chirurgie	LEQUIRE
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD	Médecine générale	REVOL

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.	Chimie organique et toxicologie.....	MM. PERROT
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER A.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MÉDECINE		Anatomie pathologique	MM. TOMMASI Michel
Anatomie pathologique	FE ROLDI.	Hygiène	RIFFAT Georges
Chimie biologique et médicale..	CREYSSSEL R.	Pathologie expérimentale.....	JOUVET Michel
Anatomie	DUROUX Emile	Hématologie	FAVRE-GILLY Jean
Thérapeutique	BRETTE René		
Histologie et embryologie	DUMONT L.	PHARMACIE	
Hygiène	THIVOLET J.	Botanique et Cryptogamie	ODDOUX.
Parasitologie	GARIN J.-P.	Chimie analytique	MALEIN René
Physique	MORET R.	Chimie biologique	GRAS Jean
Anatomie	BOUCHET Alain	Physique	PEYRIN Jean-Oliv

AGREGES EN EXERCICE

Médecine générale	MM. PONT.	Médecine légale	COLIN.
—	VIGNON.	Médecine du Travail	TOLOT.
—	PLAUCHU.	Neurologie et Psychiatrie	GUYOTAT.
Médecine générale	TRAEGER.	—	SCHOTT.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Obstétrique	DUMONT Martial
Chirurgie générale	MICHAUD.	Ophtalmologie	BONAMOUR.
Chirurgie générale	JAUBERT	Urologie	DURAND Louis.
—	de BEAUJEU.	Médecine générale	GARDE Alexandre.
—	SAUTOT.	—	PERRIN André
—	GUILLEMIN.	—	LARBRE François
Obstétrique	BURTHIAULT.	—	MORNEX Roné
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.	—	NORMAND Jean
Pédiatrie	FRANÇOIS.	Chirurgie générale	MARET Gilbert
Médecine générale	DEVIC Michel.	—	DESCOTES Jacque
—	DESPIERRES Ch.	Electro-Radiologie	CHASSARD J.-L.
Chirurgie générale	de MOURGUES.	Neuro-chirurgie	ALLEGRE George
—	FRANCILLON.	Ophtalmologie	HUGONNIER R.
Dermatologie	SAUBIER.	Orthopédie	FAYSSÉ Robert
	COLOMB.	Oto-Rhino-Laryngologie	GAILLARD Jean
		Pneumo-Phisitologie	KALB Jean-Claud

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Professeur GALY

Assesseurs : MM. les Professeurs JEUNE, L. REVOL, R. CREYSSSEL

A MA MERE ET AU SOUVENIR DE MON PERE

avec mon infinie reconnaissance.

A MA FEMME ET A MES ENFANTS

étroitement associés à tous mes actes.
Avec ma profonde affection.

A MES BEAUX PARENTS

qu'ils trouvent ici l'hommage de mon filial
attachement.

A TOUTE MA FAMILLE ET A CELLE DE MA FEMME

A TOUS MES AMIS

A notre Président de Thèse

LE PROFESSEUR GALY

Professeur de Physio-Pathologie des voies respiratoires

Il nous a toujours accueilli avec bienveillance
et compréhension.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive
reconnaissance et de nos sentiments respec-
tueux.

Aux Membres de notre Jury

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEUNE

Professeur de Clinique des maladies infectieuses

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter
de juger ce travail.

Nous lui exprimons notre gratitude et nos
remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. REVOL

Professeur de Médecine Générale

Il nous a accueilli avec beaucoup d'amabilité
Nous l'en remercions vivement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. CREYSSEL

Professeur Agrégé de Chimie Biologique

Nous avons apprécié son enseignement.
Nous le remercions d'avoir bien voulu ac-
cepter d'être de nos juges.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BRUNE

Il nous a constamment guidé dans l'élaboration de ce travail.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. PATIN

Pneumo-Phthysiologue du Centre Hospitalier d'Annecy.

Il nous a toujours conseillé avec sympathie.
Qu'il trouve ici l'hommage de nos sentiments reconnaissants.

A MESSIEURS LES MEDECINS, CHIRURGIENS ET ASSISTANTS DU CENTRE HOSPITALIER D'ANNECY

Leur enseignement quotidien a été pour nous capital. Nous les en remercions vivement.
Très respectueusement.

A TOUS MES AMIS DE L'INTERNAT D'ANNECY

I- INTRODUCTION

Les conséquences physiopathologiques du déficit plasmatique et tissulaire en gammaglobulines sont de connaissance très récente.

Ce phénomène tire son importance de l'étroite relation des gammaglobulines avec les anticorps et les mécanismes d'Immunité. Ce déficit implique une résistance diminuée à l'agression bactérienne, se traduisant cliniquement par la répétition d'épisodes infectieux sévères, particulièrement au niveau de l'arbre respiratoire.

Le hasard nous a permis d'observer en quelques mois quatre cas d'Agammaglobulinémies de l'adulte. Ces quatre malades furent hospitalisés dans le Service de Bronchopneumologie de l'Hôpital E. Herriot (*Pr Galy*).

L'exposition de ces quatre observations et des commentaires qu'elles suscitent nous permettra d'entreprendre une revue générale des Agammaglobulinémies de l'adulte.

II - HISTORIQUE

En 1952, *Bruton O. C.* (24), publie la première observation d'agammaglobulinémie chez un enfant de huit ans qui présentait une histoire clinique d'infections récidivantes comprenant dix-neuf épisodes septicémiques. Alors que la protéinémie totale était normale, *Bruton* découvrit chez cet enfant une absence complète de la fraction électrophorétique Gamma. L'auteur constate en outre l'effet protecteur de l'administration parentérale de Gammaglobulines humaines pendant une période d'observation d'un an. Il conclut qu'il était en présence d'une entité jusqu'ici méconnue et l'attribue à un dysfonctionnement du mécanisme producteur des gammaglobulines chez cet enfant.

Peu après, *le même auteur et ses collaborateurs* (25) rapportent deux nouvelles observations d'enfants présentant des infections multiples depuis leur plus jeune âge : pyodermites, conjonctivites suppurées, otites moyennes, sinusites purulentes, pneumonies, méningites, arthrites et septicémies. Les protéinogrammes électrophorétiques montrent une absence sélective de la fraction Gamma. Aucune cause organique n'explique ce déficit métabolique et l'étude électrophorétique des sérums des parents et collatéraux est normale dans les deux cas.

En 1953, *Janeway C. A., Apt L. et Gitlin D.* (100), rapportent les premiers cas familiaux : chez neuf enfants agammaglobulinémiques, trois avaient des frères morts en bas âge d'infection sévère. Dans une autre famille, trois enfants du sexe masculin étaient agammaglobulinémiques, leur unique soeur était indemne.

A la même époque, *Good* (67) présente six nouveaux cas et *Hayles, Strickler et Mc Kenzie* (87) trois autres cas chez l'enfant.

Par la suite, sont rapportées les premières observations chez l'adulte. En quelques années de nombreuses publications Anglo-saxonnes et Françaises apparaissent : *Seltzer, Barron et Taporek* (165) en 1955 comptent vingt quatre cas publiés. *Mantero et Confalonieri* (125) en 1956 : soixante deux cas.

En France, plusieurs observations récentes d'agammaglobulémies sont rapportées :

A LYON : *A. Guichard, F. Larbre et R. Alex* (83) présentent en 1959 une observation d'agammaglobulinémie de l'adulte avec alymphocytémie responsable de septicémies à staphylocoques.

Les travaux lyonnais de *P. Croizat, L. Revol, R. Creyssel, M. Pellet, P. Morel, D. Germain, Carraz et J. Médard* (40) étudient les déficits en gammaglobulines au cours des leucémies lymphoïdes chroniques et évoquent leur rôle dans le déterminisme des complications infectieuses de cette maladie.

Plusieurs publications des Auteurs Parisiens font le point sur la question.

R. Cattan, P. Frumusan, H. Cerf et J. Cohen-Solal (28) rapportent un cas d'agammaglobulinémie présumée idiopathique de l'adulte.

F. Siguier, C. Betourne, R. Levy, J. Dausset, G. Guedon et P. Robel (167) rapportent une observation d'agammaglobulinémie acquise de l'adulte avec splénomégalie.

R. Israël-Asselain, J. Chebat, P. Burtin et P. Teil (95-96) publient également deux observations de l'adulte révélées par des pneumopathies récidivantes, dont l'une avec bronchectasies.

III - CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES AGAMMAGLOBULINEMIES

Il est classique d'opposer les agammaglobulinémies de l'enfant à celles de l'adulte. Leurs conditions de diagnostic sont en effet toutes différentes. Nous verrons cependant qu'il n'existe pas toujours des frontières tranchées entre ces deux formes ; certaines formes de l'enfant peuvent évoluer jusqu'à l'âge adulte, et, inversement, certaines formes de l'adulte sont en réalité des formes congénitales révélées tardivement par des accidents infectieux.

1) *Les agammaglobulinémies de l'enfant* semblent pouvoir être divisées en quatre groupes étiologiques :

a) *l'agammaglobulinémie congénitale type Bruton* qui semble individualisée par plusieurs caractères dont le principal est sa transmission selon une hérédité récessive liée au sexe, ne s'observant que chez le garçon. Un second point particulier est constitué par le fait qu'elle se révèle en général dans le deuxième semestre de la vie par des manifestations infectieuses bactériennes.

L'examen histopathologique dans ces formes congénitales révèle avant tout une aplasmocytose, alors que l'atteinte du tissu lymphoïde, si elle existe, paraît au second plan. L'évolution est grave mais n'est pas toujours fatale (18 morts sur 59 cas colligés dans la littérature par S. Barandum, H. Buchler et A. Hassig (13).

b) *le syndrome alymphocytose - agammaglobulémie* doit être considéré comme une entité autonome. Ce syndrome est bien individualisé par les travaux de M. Jeune, F. Larbre, D. Germain et F. Freycon (102 et 57). C'est une af-

fection du jeune nourrisson, probablement familiale, mais atteignant les deux sexes lors des premiers mois de la vie. La traduction clinique est celle d'un syndrome infectieux sévère et persistant dominée surtout par les affections mycosiques (candidoses), les processus infectieux buccaux et digestifs et les syndromes diarrhéiques rebelles.

Du point de vue histopathologique l'affection se caractérise par l'importance de l'aplasie lymphoïde réalisant une lymphocytophtysie intense et progressive.

L'évolution est toujours mortelle malgré les Gammaglobulines administrées.

c) Les deux formes précédentes doivent être bien distinguées des *Hypogammaglobulinémies transitoires du nouveau-né* : "Hypogammaglobulinémies" par retard du développement. Elles ne sont que la prolongation anormale de l'incapacité de synthèse des Gammaglobulines, observée communément chez le nourrisson lors des premiers mois de la vie. Elle peut être responsable d'infections sévères, mais il ne s'agit que d'une affection transitoire chez des nouveaux-nés qui ultérieurement se comportent normalement du point de vue immunologique. Il n'en reste pas moins que le diagnostic de cette forme peut hésiter quelque temps avec la forme "d'Agammaglobulinémie avec alymphocytose".

d) Chez l'enfant peuvent s'observer enfin des Agammaglobulinémies en tous points comparables à celles que l'on observe communément chez l'adulte : *agammaglobulinémie acquise idiopathique*. Cette forme survient en général plus tardivement dans la seconde enfance ou l'adolescence. Elle fait la transition avec certaines formes de l'adulte.

2) Les Agammaglobulinémies de l'adulte.

Si l'on élimine de ce cadre les simples Hypogammaglobulinémies, dans lesquelles le taux des gammaglobulines ne descend jamais au dessous de 2%, et qui sont symptomatiques de déperdition protéique globale, telles qu'on les

observe par exemple dans le Néphrose lipoïdique ; Les agammaglobulinémies observées chez l'adulte paraissent pouvoir être divisées en trois rubriques :

a) certaines agammaglobulinémies vraies paraissent symptomatiques d'authentiques *affections du système réticulo-endothélial*. Ces formes restent cependant très rares par rapport aux autres formes observées chez l'adulte.

On a rapporté des cas d'agammaglobulinémie associée à la *Sarcoïdose* (H.H. Zinneman, W.H. Hall et B.I. Heller : 204), (Pearce et Perinpamyagam M.S. : 139) - (A.S. Prasad et D.W. Koza : 144) ; au *Myélome multiple* (H.H. Zinneman et W.H. Hall : 205 - I.I. Young et W.Q. Wolfson : 201 - A.S. Mc Farlane, A. Dovey, H.G.B. Slack et S.G. Papastamatis : 123 - R.J. Slater, S.M. Ward et H.G. Kunkel : 169) à la *leucémie myéloïde chronique* (A. Rossi-Espagnet et M. Capone : 154) à l'*histioplasmose* (G. Seltzer, S. Baron et M. Taporek : 165) ; Zinneman signale un cas d'association à une *tuberculose ganglionnaire* ; on a mentionné également des cas d'agammaglobulinémies associés à un *Mycosis fongoïde*.

Il faut également mentionner trois observations d'agammaglobulinémies associées à un *Thymome malin* (R.A. Good et W.F. Mazzitello : 73 - N.H. Martin : 127, 128 - C.M. Martin, E. Bronstein et S. Dray : 129).

Si quelques auteurs considèrent ces agammaglobulinémies comme véritablement secondaires à l'affection du système réticulo-endothélial, il est fort possible qu'il ne s'agisse, vu l'extrême rareté de ces formes, que d'une simple association, et, de toutes façons, on ignore encore le lien qui unit l'affection primitive et le déficit électrophorétique en fraction Gamma.

Il faut mettre à part les observations d'agammaglobulinémies observées dans les *lymphoses chroniques*. Celles-ci sont mentionnées par T.H. Brem et M.E. Morton (21). Elles furent surtout bien étudiées par P. Croizat, L. Revol, R. Creyssel, M. Pellet, P. Morel, D. Germain, Carraz et J. Medard (40). Il s'agit rarement d'agammaglobulinémies

vraies, mais presque toujours d'Hypogammaglobulinémies. Ce déficit est tenu communément pour responsable des complications infectieuses fréquentes de la période terminale de la maladie.

Il faut également rapprocher de ces faits les Hypogammaglobulinémies parfois notées dans la maladie de Waldenström.

b) chez l'adulte également il existe des *agammaglobulinémies véritablement congénitales*. De rares formes congénitales de l'enfant ont pu évoluer jusqu'à l'adolescence et à l'âge adulte. Mais la plupart de ces formes congénitales de l'adulte se sont révélées tardivement par des manifestations infectieuses sévères et récidivantes. *La preuve de la congénitalité de ces formes à révélation tardive s'appuie sur l'existence du déficit protéique analogue observé chez les parents et les collatéraux.*

c) la plupart des agammaglobulinémies observées chez l'adulte apparaissent comme des *formes acquises idiopathiques*. Dans la plupart des observations, les troubles infectieux ont débuté entre vingt et trente ans. L'enquête familiale s'avère négative. Il faut toutefois reconnaître qu'il manque la preuve directe de l'acquisition du trouble métabolique, et, il est possible que chez certains de ces patients existe un facteur congénital prédisposant, qui se manifeste tardivement.

De toutes façons tous ces problèmes étiologiques sont encore très obscurs ; la multiplicité des formes étiologiques est la preuve de notre ignorance actuelle de l'étiologie intime du trouble, et l'on ne peut établir de frontières rigides entre ces différents types étiologiques.

IV. - LES OBSERVATIONS

Observation n° 1

Monsieur M... Baptiste, 24 ans, Cultivateur nous fut adressé le 8 Août 1962 pour une pneumopathie aigüe. L'étude des antécédents révèle quatre pneumopathies aigües antérieures : en 1959 - Avril 1961 - Décembre 1961 et Avril 1962.

Ces pneumopathies intéressaient tantôt le poumon droit, tantôt le poumon gauche et guérissent toutes rapidement, sans séquelles, par les antibiotiques.

L'épisode actuel qui conduit le malade à l'hospitalisation a débuté un mois avant l'entrée dans le Service par une élévation thermique à 40°, des frissons, de la dyspnée et une expectoration rouillée. Les antibiotiques firent rapidement céder les signes fonctionnels et généraux, mais la défervescence fut incomplète, et pour cette raison, le malade hospitalisé dans le Service.

A l'entrée, la température se maintient à 38°, la sédimentation globulaire horaire à 58%.

A l'examen thoracique, il existait un foyer de râles crépitants et un souffle tubaire entendu à la partie moyenne et postérieure du Poumon droit. Le film thoracique montrait une opacité homogène non rétractée du sommet de Fowler droit.

Le reste de l'examen clinique était normal :

- coeur normal : T.A. : 15/8
- examen abdominal normal, en particulier ni le foie, ni la rate n'étaient perceptibles.
- la palpation des aires ganglionnaires ne révélait qu'un petit ganglion inguinal d'aspect banal.

Le caractère récidivant des pneumopathies aigües nous fit demander une *électrophorèse* qui révéla une absence pratiquement complète de gammaglobulines.

Protéines totales : 68 grammes pour 1.000

Albumine	74%
Alpha 1	5,3%
Alpha 2	10,8%
Béta	9,9%
Gamma	0

L'Immunoélectrophorèse confirme ces données.

Absence totale de toutes gammaglobulines.

Absence de Béta 2 A

Nette élévation du séromucoïde alpha I et de la Béta I A

L'électrophorèse en gel d'amidon donna des résultats identiques.

Les résultats des autres examens furent les suivants :

F.O. : normal

Hémocultures : stériles.

Examen bactériologique des crachats :

B.K. : 0

Cultures sur milieux usuels : développement de streptocoque alpha-hémolytique.

Numération globulaire et formule leucocytaire :

G.R. : 3.600.000 P.N. : 72

G.B. : 5.800 P.E. : 8

Hb : 11,5 L. : 9

M.M. : 5

M. : 6

Médullogramme (absence de moelle - sang médullaire)

Etalement riche ;

Nette éosinophilie.

Cuti-réaction négative.

Séro-diagnostics

typhique souche H - 1/50

typhique souche O - 1/50

para A - 1/50

para B souche H - 1/50

para B souche O - 1/50

Antihyaluronidases streptococciques :

Moins de 5.000 Unités TRU par cc.

Antistreptolysines :

Moins de 50 Unités

Antistreptokinases normales.

L'étude histologique du ganglion inguinal prélevé par biopsie n'a montré qu'un aspect inflammatoire banal.

Le malade fut traité par l'association Pénicilline-Terramycine et quitta le Service après un mois d'hospitalisation avec une température normale, une sédimentation à 2% et un nettoyage complet de l'image radiologique.

*
* *

Il fit un second séjour dans le Service le 17 Décembre 1962 pour un nouvel épisode pulmonaire aigu intéressant également le sommet de Fowler droit. Les injections de Gammaglobulines conseillées n'avaient pas pu être pratiquées en raison de leur coût trop élevé.

La plupart des examens mis en oeuvre lors du premier séjour furent à nouveau pratiqués :

Données de l'électrophorèse et de l'immuno-électrophorèse : identiques.

Numération globulaire et formule leucocytaire

G.R. : 5.460.000	P.N. : 64
G.B. : 5.800	P.E. : 14
Hb : 105%	L. : 7
	M.M. : 3
	M. : 9

Plaquettes : 114.000

Séro-diagnostic Malte : Négatif - 1/50

Séro-diagnostics leptospiroses : tous négatifs.

Cuti-réaction et Intra-dermo-réaction à 50 Unités : Négatives.

B.W, K., et V.D.R.L. : Négatifs.

Bilan d'hémolyse : Normal.

Nous avons pu pratiquer *la recherche des iso-héماغلutinines :*

Malade du groupe 0

Globules A en milieu salé à 4° : 1/2

Globules B en milieu salé à 4° : 1/2

Globules O : 0

"Les isohéماغلutinines régulières anti-A et Anti-B sont très faibles, mais ne sont pas absentes, ce qui laisse supposer une hypogammaglobulinémie et non une agammaglobulinémie".

Les résultats des tests allergologiques usuels furent les suivants :

Tests microbiens : Réactions précoces positives nettes pour le staphylocoque doré, le pneumocoque, le pneumobacille de Friedlander les streptocoques hémolytiques et le viridens ; mais positivité légère, assez diffuse.

Pas de réaction tardive observée.

Tests aux pneumallergènes de maison et aux moisissures

Réactions précoces positives pour tous les pneumallergènes et toutes les moisissures testées.

Tests aux sérums immuns désalbuminés

Réactions précoces intenses avec les sérums de cheval employés. Réactions beaucoup plus fortes avec les sérums de lapin.

Tests avec les gammaglobulines issues des sérums immuns.

Réactions positives franches à la 24ème heure pour toutes les gammaglobulines testées :

Interprétation : "Le malade présente des antigammaglobulines circulantes que le test aux gammaglobulinés met en évidence (tests positifs tardifs). Il présente des réactions aux sérums immuns désalbuminés et aux allergènes microbiens, mycosiques ou inertes, employés, toutes de type précoce, ce qui laisse supposer la présence au niveau du derme d'une certaine quantité de gammaglobulines".

Le malade fut traité comme lors du séjour précédent par antibiotiques et injection de 20 cc de gammaglobulines.

Observation n° 2

M. B... Julien, 51 ans, Expert comptable.

Chez ce malade hospitalisé dans le Service en Avril 1963, l'agammaglobulinémie était connue depuis Mars 1961.

La mère du malade, décédée de défaillance cardiaque droite, avait présenté des pneumopathies à répétition et souffrait de dilatation des bronches. Ses sept enfants sont tous en bonne santé.

L'histoire clinique du malade a débuté à l'âge de trente ans. Chaque année, depuis cette date, le malade présente au moins une congestion pulmonaire. Il souffre également de sinusite qui, depuis deux ans, évolue sur le mode chronique.

Depuis un an est apparue une dyspnée d'effort progressivement croissante et de fait à l'entrée le malade se présente comme un *grand insuffisant respiratoire* ; la dyspnée interdit actuellement le moindre effort et l'on note une cyanose des lèvres et des ongles très nette.

L'auscultation pulmonaire est celle d'un emphysème, avec murmure vésiculaire lointain.

Le coeur est rapide, mais le rythme est sinusal. T.A. : 14/7

L'électrocardiogramme est normal, sans signes évidents de coeur pulmonaire chronique.

La radiographie thoracique montre un aspect réticulo-macronodulaire au niveau des deux lobes supérieurs et une hyper-clarté des deux lobes inférieurs.

La spirométrie objective un syndrome obstructif très important avec :

C.V. 3 litres. V.E.M.S. 1,29 V.E.M.S./C.V. 40%

L'étude des gaz du sang, malheureusement incomplète, donne les résultats suivants :

Repos	Effort 50 W 2m	02 100%
Sa 02 85,5%	71,5%	98%
Pa CO2 32,2 mm Hg		
Ph 7,41. CO2 Total 46,5 Vol.		

Donc désaturation oxyhémoglobinique importante au repos, s'accusant très nettement à l'effort.

Il est fort probable qu'il s'agisse d'un bloc alvéolo-capillaire. Malheureusement en l'absence de mesure de la PaCO2 à l'effort on ne peut éliminer formellement un syndrome d'hypoventilation alvéolaire globale d'effort.

L'agammaglobulinémie est connue depuis 1961. Voici les résultats des électrophorèses que nous nous sommes faits communiquer :

8 Mars 1961 : Alb.	: 69,7
Alpha 1:	6,8
Alpha 2:	11
Béta	: 10,4
Gamma:	2

10 Mars 1961 : Alb. : 69,7
Alpha 1: 6,8
Alpha 2: 11,1
Béta : 12,4
Gamma : 2

6 Mai 1961 : Alb. : 71
Alpha 1: 6,3
Alpha 2: 10,4
Béta : 9,4
Gamma : 2,9

A l'entrée dans le Service, le 24 Avril 1963, les chiffres étaient les suivants :

Protéines totales : 47%
Albumine : 60,6
Alpha 1 : 9,6
Alpha 2 : 18,9
Béta : 8,3
Gamma : 2,6

et le 30 Avril 1963 :

Albumine : 60
Alpha 1 : 7
Alpha 2 : 20
Béta : 12
Gamma : 1

A l'immunoélectrophorèse :

Les gammaglobulines ne sont pratiquement pas visibles.

Electrophorèse en gel d'amidon :

Les gammaglobulines sont très diminuées.

Nette élévation des haptoglobines.

Les résultats des autres examens furent les suivants :

Numération et formule sanguine :

G.R. : 4.980.000	P.N. : 84
G.B. : 9.200	P.E. : 2
	P.B. : 2
	L. : 5
	M.M. : 5
	G.M. : 3

Plaquettes sanguines : 446.000

V.S. : 10%

Bilan de coagulation : Normal

Prothrombine : 82%

Urée : 0,40

Fibrinogène : 5,6 g. °/°°

Bacilloscopies directes : Négatives.

Tests allergiques : (Docteur Roudier).

- 1) Microbes : Staphylocoque doré : +
Influenzae : + léger
- 2) Poussières de maison : +
Plumes : 0
Moisissures : 0
- 3) Immun sérum : Forte réaction aux sérums immuns.
(réaction aux hétéro sérums sans notion spécificité autre que celle de l'animal donneur).
- 4) Recherche d'antigammaglobulines :
Faible positivité pour tous les tests pratiqués.
- 5) Recherche des réactions microbiennes tardives :
Forte positivité pour tous les tests pratiqués.

Il s'agit en somme d'un homme de 51 ans, qui, depuis l'âge de 30 ans a présenté une trentaine de pneumopathies répétées, actuellement au stade de grande insuffisance obstructive et chez lequel l'agammaglobulinémie est responsable du déficit en anticorps.

Observation n° 3

M. L... Henri, 28 ans, Aide-Comptable.

Cet homme de 28 ans, nous fut adressé par le Service de Cardiologie du Professeur *Froment* où il était hospitalisé pour coeur pulmonaire chronique et où a été trouvé le déficit en gammaglobulines.

Aucun antécédent analogue dans la famille. Le père et la mère sont en bonne santé. Le malade est fils unique.

Les manifestations infectieuses broncho-pulmonaires ont débuté à l'âge de quatorze ans, à la suite d'une coqueluche.

Depuis cet âge, le malade accuse des épisodes bronchitiques répétés avec phases d'expectoration purulente abondante.

Aggravation notable de la bronchorrhée purulente depuis deux ans très mal jugulée par les cures d'antibiotiques, les cures déclives et les cures climatiques.

A l'entrée : l'état du malade est extrêmement sévère. La dyspnée interdit tout effort. La cyanose est très marquée. Il existe un hypocrasme digital très net.

Il existe des signes de grande asystolie droite avec oedèmes des membres inférieurs, gros foie débordant d'un travers de main, reflux hépato-jugulaire.

Le tracé électrocardiographique est celui d'un *coeur pulmonaire chronique* avec :

- Ondes P pointues acuminées de type pulmonaire P2 P3 P1
- Axe de QRS : + 110°
- Bloc incomplet de la branche droite
- Zone de transition en V5
- S en V6
- Le rythme est sinusal à 120

A l'examen thoracique : gros râles bronchiques aux deux bases.

L'image radiographique est celle d'une bronchectasie kystique des deux lobes inférieurs avec aspects aréolaires bien visibles en tomographies.

Le cœur est petit mais il existe une nette saillie du 2° arc et une dilatation des deux branches droite et gauche de l'artère pulmonaire.

La radiographie des sinus révèle une pansinusite frontale et maxillaire.

La spirométrie objective un syndrome obstructif et restrictif majeur.

C.V. : 1,29

V.E.M.S. : 0,39

VEMS/CV : 30%

A l'électrophorèse absence totale de Gammaglobulines :

Albumine : 66

Alpha 1 : 11,5

Alpha 2 : 14,5

Béta : 8

Gamma : 0

L'Immunoélectrophorèse confirme ces données :

Nette élévation des haptoglobines.

Absence quasi-totale de gammaglobulines et de Béta 2 A

Electrophorèse en Gel d'Amidon.

Forte élévation des haptoglobines.

Trace de Gammaglobulines.

Nous n'avons pu pratiquer aucun autre examen, car, malgré le traitement associant digitaliques, diurétiques, antibiotiques, corticoïdes et micorène, le malade est mort au 5ème jour en défaillance cardio-respiratoire avec hypercapnie.

Observation n° 4

M. H... Jean-Claude, 22 ans.

Ce malade est adressé dans le Service par le Centre de rééducation respiratoire de Gravenand, où il avait été adressé par le Docteur Ollagnier pour dilatation bronchique.

Antécédents :

Personnels : on relève des crises comitiales, la première remontant à l'âge de douze ans.

Familiaux : rien à signaler

Père et mère en bonne santé

Trois frères et une soeur en bonne santé.

Les manifestations respiratoires ont débuté à l'âge de huit ans. A la suite, semble-t-il, d'une coqueluche, s'est installé un syndrome bronchorrhéique chronique signant la maladie bronchectasique.

Depuis plusieurs mois l'expectoration purulente était très abondante : de l'ordre de 250 à 300 cc. par jour.

Le malade nous fut adressé par le Centre de Rééducation respiratoire de Gravenand en raison d'un état fébrile prolongé qui s'expliquait par la présence d'un épanchement pleural de la grande cavité gauche ; épanchement séro-fibrineux à formule lymphocytaire et dont la preuve de la nature bacillaire fut fournie par la culture de liquide pleural sur milieu de Löwenstein.

L'électrophorèse, demandée à titre systématique, révèle un *déficit complet en gammaglobulines* :

Albumine	:	60%
Alpha 1	:	10
Alpha 2	:	16
Béta	:	14
Gamma	:	0

L'Immunoélectrophorèse confirme ces résultats :

Absence totale de gammaglobulines et de Béta 2 A.

L'électrophorèse sur gel d'amidon donne des résultats identiques.

Un certain nombre d'*investigations complémentaires* ont été mises en oeuvre :

1) La cuti-réaction est *positive ++*

2) La V.S. est à 5%

3) *Numération et Formule sanguine* :

G.R. :	4.750.000	P.N. :	75
G.B. :	4.600	L. :	10
Hb	: 13,3	M.M. :	5

4) *Médullogramme* :

Cellules jeunes

Myéloblastes : 5

Série neutrophyle

Promomyélocytes	:	7	
Myélocytes	:	18	
Métamyélocytes	:	14	64
Polynucléaires	:	25	

Série éosinophyle

Myélocytes	:	4	
Métamyélocytes	:	3	13
Polynucléaires	:	6	

Série érythroblastique

Proérythroblastes	:	2	
Erythroblastes baso	:	1	11
" polychrom.	:	3	
" ortho	:	5	

Série mononucléaire

Lymphocytes	:	7	
-------------	---	---	--

Conclusion : Moëlle riche : *pas de Plasmocytes.*

5) *Trois examens bactériologiques de crachats* :

B.K. : 0

Aux cultures : développement de colonies de Streptocoques non hémolytiques ; sensibles à : Chloramphénicol, Erythromycine, Spiramycine, Staphylomycine.

résistant à : Pénicilline, Flabelline, Kanamycine, Streptomycine, Tétracyclines, Novobiocine.

6) Les *séro-diagnostics* donnèrent les résultats suivants :

- *Typhique et paratyphiques* :

T souche O 1/50

T souche H 1/50

Para A 1/50

Para B souche O 1/50

Para B souche H 1/50

- *Malte* : 1/50

- *Leptospiroses* : Ictéro-hémorragique

Pomona

Négatifs.

Canicola

Typho-grimosae

7) *Taux des anticorps antistreptococciques* :

Antistreptolysines : moins de 50 Unités.

Antihyaluronidases: moins de 5000 Unités TRU

Antistreptokinases : normal

8) *Plusieurs électrophorèses de liquide pleural* montrent l'absence de gammaglobulines.

9) *L'E.C.G.* est normal, sans signe de coeur pulmonaire chronique.

Malgré le traitement par antibiotiques antibacillaires, antibiotiques banaux et gammaglobulines, l'état du malade s'est aggravé, des signes encéphalitiques sont apparus et le malade fut emmené par sa famille dans un état désespéré.

Il s'agit donc d'une observation de maladie bronchectasique avec agammaglobulinémie.

Le fait particulier est la complication tuberculeuse que nous verrons exceptionnelle chez les agammaglobulinémiques.

V - PLACE NOSOLOGIQUE DE NOS QUATRE OBSERVATIONS

Dans notre observation n° 1 le malade, âgé de 24 ans lorsque le trouble immunologique fut découvert, présentait un passé pathologique fait de pneumopathies récidivantes depuis deux ans environ. Les premières manifestations cliniques avaient donc débuté à l'âge de 22 ans.

L'enquête familiale ne révélait pas de manifestations infectieuses analogues chez les parents et les collatéraux du malade. Nous avons pu pratiquer chez la soeur du malade seule proche parente en vie, une électrophorèse qui révélait un taux normal de gammaglobulines.

Cette observation n° 1 rentre donc très vraisemblablement dans le cadre des *agammaglobulinémies présumées idiopathiques de l'adulte*.

Dans l'observation n° 2 le malade était âgé de 49 ans lorsque l'agammaglobulinémie fut reconnue, mais les manifestations infectieuses respiratoires avaient débuté trente ans auparavant, c'est-à-dire vers l'âge de vingt ans.

L'interrogatoire révélait que la mère du malade avait elle-même présenté des congestions pulmonaires à répétition et avait constitué une dilatation bronchique. Celle-ci était décédée lorsque le diagnostic d'agammaglobulinémie fut porté chez le fils, et, de ce fait, nous n'avons pas de preuve certaine qu'il existait chez elle un déficit en gammaglobulines. Il est cependant logique de penser qu'ils existait le même trouble immunologique, et, de ce fait, il est possible que l'agammaglobulinémie de ce malade soit une *forme congénitale à révélation tardive*.

Dans l'observation n° 3, l'agammaglobulinémie fut reconnue à l'âge de vingt-huit ans ; mais les troubles respiratoires ont débuté à l'âge de quatorze ans.

L'interrogatoire n'a pu retenir de manifestations infectieuses chez les ascendants et les collatéraux, mais nous n'avons malheureusement pas pu pratiquer chez ceux-ci d'électrophorèse.

Il semble cependant que l'on puisse classer cette observation dans le groupe des *agammaglobulinémies présumées idiopathiques de l'adulte*.

Dans l'observation n° 4 enfin, les manifestations respiratoires symptomatiques de la maladie bronchectasique débutèrent à l'âge de huit ans, à la suite d'une coqueluche.

Nous n'avons pas trouvé à l'interrogatoire une sensibilité particulière aux affections microbiennes chez les parents et les collatéraux du malade. Mais malheureusement là non plus, nous n'avons pas pu pratiquer chez eux d'électrophorèse.

Cette observation correspond *probablement à une forme présumée idiopathique révélée dans la seconde enfance.*

VI - ETUDE CLINIQUE

1 - Les manifestations révélatrices.

A. La symptomatologie Broncho-pulmonaire.

Dans les quatre observations que nous rapportons le déficit en gammaglobulines fut découvert tardivement, alors que les malades présentaient déjà un long passé de manifestations infectieuses bronchopulmonaires (respectivement 2 ans, 30 ans, 14 ans et 14 ans).

- Dans la première observation le malade avait présenté six accidents pneumoniques intéressant des territoires segmentaires différents. La guérison clinique et radiologique fut obtenue chaque fois par le traitement antibiotique.

- Dans la seconde observation par contre, les troubles avaient débuté 30 ans avant la découverte du trouble biologique. Le malade avait présenté approximativement une congestion pulmonaire chaque année.

Ces pneumopathies répétées avaient déterminé une insuffisance respiratoire sévère avec dyspnée permanente.

- Dans les observations 3 et 4, les malades se présentaient du point de vue séméiologique d'une façon sensiblement différente. Il s'agissait de *véritables maladies bronchectasiques*. On ne retrouvait pas à l'interrogatoire les grands accidents de pneumopathie aigüe comme dans les deux premières observations, mais une fragilité bronchique avec épisodes infectieux rhino-sinusiens et trachéo-bronchiques saisonniers en tous points comparables à ce que l'on observe dans la maladie bronchectasique commune. Le syndrome bronchorrhéique purulent évoquant la bronchectasie était très net au stade où nous avons observé ces malades,

et, dans un cas (observation. 3), des signes de coeur pulmonaire chronique cliniques et électriques signaient la gravité du stade évolutif de la maladie.

*
* *

La tendance très marquée aux infections de l'appareil respiratoire est la *conséquence la plus fréquente* de la diminution des défenses de l'organisme, elle-même en rapport avec le déficit en gammaglobulines, support des anticorps.

De ce fait, il semble que ce soient les *pneumologues* qui sont en mesure de recruter le plus grand nombre de cas d'agammaglobulinémies de l'adulte.

Les manifestations bronchopulmonaires révélatrices peuvent être divisées en deux groupes :

a) Le plus souvent il s'agit d'*accidents de pneumopathies aiguës récidivantes*. Il en était ainsi dans nos observations 1 et 2. L'on conçoit qu'après un certain nombre d'aggressions bronchopulmonaires aiguës *ces malades puissent évoluer vers l'insuffisance respiratoire* de type emphysémateux, comme ce fut le cas de notre second malade qui, rappelons-le, avait présenté une trentaine de pneumopathies aiguës.

Ces pneumopathies récidivantes sont mentionnées dans de nombreuses observations étrangères et françaises :

Le premier malade de *Bruton* (24) fit douze épisodes de pneumonies et bronchopneumonies en l'espace de quatre ans. Trois malades de *R.A. Good* (67) firent dix à douze épisodes semblables. Un autre malade de *A.S. Prasad* et *D. W. Koza* (144) fit même, comme notre second malade, 34 épisodes pneumoniques en huit ans et évolua vers l'insuffisance respiratoire grave. Un malade de *S. Barandum* (13-150) présenta 16 pneumonies, 5 otites, 9 sinusites, 5 pleurésies, un abcès pulmonaire, une péricardite et une fistule bronchique, ceci en l'espace de 11 ans. *I.I. Young* et *W. Q. Wolfson* (202), *R.H. Elpinstone*, *I.G. Wicker* et *A.P. Anderson* (47), *C.A. Janeway* et *D. Giltin* (99), *R. Israël-Asselain*, *J. Chebat*, *P. Burtin* et *P. Teil* (95), *R. Cattan*

P. Frumusan, H. Cerf et J. Cohensolal (28), Siguier et ses collaborateurs (167-168), publient des observations semblables.

b) À côté de ces accidents de pneumopathies récidivantes, il semble que l'on puisse faire une place à part aux *bronchectasies*. Le passé de ces malades n'est pas fait, dans ces cas, d'accidents pneumoniques répétés, mais de poussées de trachéo-bronchites récidivantes comme on l'observe dans la maladie bronchectasique commune. Nos observations 3 et 4 correspondent à cette forme.

Les dilatations bronchiques sont fréquemment signalées dans les observations d'agammaglobulinémies. Elles sont mentionnées dans *un tiers des cas environ*.

Certains auteurs ont voulu faire de ces formes avec bronchectasies l'apanage exclusif des agammaglobulinémies de l'adulte. En réalité, les bronchectasies ont été également reconnues dans certaines formes congénitales de l'enfant.

R.A. Good et W.F. Mazzitello (73) rencontrent des bronchectasies dans 17% des agammaglobulinémies congénitales et dans 30% des formes acquises idiopathiques de l'adulte.

Cette différence dans les proportions respectives semble s'expliquer aisément par le fait que les adultes ont un passé d'infections bronchopulmonaires récidivantes plus long et, de ce fait, la séquelle anatomique que constitue la bronchectasie est plus fréquente chez l'adulte.

Si la dilatation des bronches est fréquemment mentionnée dans les observations d'agammaglobulinémies de l'adulte, à l'inverse, *l'agammaglobulinémie est très rare sur l'ensemble des bronchectasies*. Israël-Asselain (95), qui s'est attaché à pratiquer systématiquement des électrophorèses chez 50 dilatés bronchiques, n'a découvert dans aucun cas un déficit en gammaglobulines ; c'est au contraire une hypergammaglobulinémie qui est notée le plus souvent.

Il est également curieux de constater que dans plusieurs observations publiées, la découverte des bronchec-

tasies ayant précédé celle de l'agammaglobulinémie, des exérèses pulmonaires aient été pratiquées. *L. Corbeel, E. Lahey et G. Guest* (35) rapportent quatre cas d'agammaglobulinémie chez l'enfant et signalent deux fois des interventions pour dilatation des bronches. *H.D. Collins et H.R. Dudley* (32) rapportent également deux observations d'agammaglobulinémies avec bronchectasies opérées. Ces deux malades devaient décéder quelques années plus tard d'insuffisance respiratoire. Il en est de même d'un malade rapporté par *A.K. Chappell* (30).

Il est évident que la découverte d'une agammaglobulinémie chez un bronchectasique n'engage pas à poser l'indication opératoire. Le déficit en anticorps fait courir des risques infectieux post-opératoires graves. Mais surtout l'agammaglobulinémie laisse prévoir une évolution ultérieure de la maladie bronchectasique sur d'autres territoires bronchiques.

Quel est le déterminisme de ces dilatations bronchiques ?

Il est très probable que ce sont les infections broncho-pulmonaires récidivantes, favorisées par le déficit en anticorps qui est à l'origine des altérations bronchectasiques.

C'est l'opinion de *Israël-Asselain* (95), de *Cattan* (28), de *R. Jean* (101), de *J. Marie et P. Ettiene* (126) en France; c'est également celle de *Corbeel* (35), de *Collins et Dudley*, (32), de *Zinneman* (204), à l'étranger.

Par contre, *C.A. Janeway et D. Gitlin* (99) émirent l'hypothèse d'un trouble plus étroitement en rapport avec l'agammaglobulinémie. Pour ces auteurs, étant donné que l'on trouve normalement dans le tissu conjonctif des parois bronchiques de grandes quantités de gammaglobulines extravasculaires, il est possible que le déficit en gammaglobulines soit la cause directe de l'altération bronchectasique.

Si l'on admet que ces deux mécanismes interviennent, on constate que le premier agirait comme facteur déclenchant en favorisant les agressions microbiennes répétées, le second, apparaîtrait comme un élément du terrain bronchectasique lui-même et à ce point de vue il pourrait être

mis sur le même plan que les anomalies du mucus, et la "fragilité bronchique congénitale" pour la détermination de ce terrain bronchectasique.

*
* *

L'individualisation de ces deux formes "pneumologiques" d'agammaglobulinémies de l'adulte : (forme à type de pneumopathies aiguës récidivantes et forme à type de maladie bronchectasique), n'a pas qu'un intérêt dogmatique. Les conditions cliniques de leur diagnostic sont en effet toutes différentes.

Lorsque l'on connaît la sensibilité toute particulière des agammaglobulinémiques aux agressions microbiennes pulmonaires, on pense logiquement devant toute récidence de pneumopathies à pratiquer une électrophorèse.

Il n'en est pas de même dans les formes bronchectasiques dont la symptomatologie et l'évolution sont strictement comparables à celle de la maladie bronchectasique commune des jeunes sujets. On pourra remarquer que dans nos deux observations d'agammaglobulinémies avec bronchectasies la découverte du trouble immunologique fut le fait du hasard ; en effet, dans l'observation 3 l'électrophorèse fut demandée en raison de l'importance des oedèmes des membres inférieurs, en réalité sous la dépendance du coeur pulmonaire chronique, mais qui au premier abord pouvaient évoquer un syndrome néphrotique.

Dans l'observation 4, c'est parce que nous pratiquons systématiquement depuis quelques mois chez tous nos pleurétiques des électrophorèses du liquide pleural et du sérum, que le trouble immunologique fut découvert.

Agammaglobulinémies et infection tuberculeuse :

Notre observation 4 rapporte un cas d'agammaglobulinémie avec maladie bronchectasique commune chez laquelle s'est développée une pleurésie séro-fibrineuse lymphocytaire dont la nature tuberculeuse fut prouvée par la po-

sitivité des cultures du liquide pleural sur milieu de *Löwenstein*. De telles constatations sont *très exceptionnelles*. La rareté des processus tuberculeux chez les agammaglobulinémiques est un fait certain qui contraste avec la susceptibilité particulière de ce sujet pour les infections *bactériennes*.

R. H. Elpinstone, I. G. Wicker et A. P. Anderson (47) ont bien rapporté une observation d'un enfant agammaglobulinémique âgé de 7 ans qui présentait une infiltration du lobe inférieur droit avec des adénopathies hilaires et du bacille de Koch dans le liquide de tubage gastrique. Mais cette observation était, à notre connaissance, unique dans la littérature.

Nous verrons ultérieurement les explications qui ont pu être proposées pour expliquer ces constatations.

B. Les autres manifestations révélatrices.

Nous serons très brefs à leur sujet, car d'une part elles sont beaucoup plus rares que les manifestations broncho-pulmonaires, et d'autre part elles sortent quelque peu de notre sujet que nous voulons consacrer principalement aux formes respiratoires.

Outre les observations de *sinusites* récidivantes généralement associées aux syndromes bronchectasiques, ce sont les *Infections du tractus intestinal* qui sont le plus souvent signalées chez l'adulte. Il s'agit de syndromes entérocolitiques chroniques avec poussées aiguës ayant les caractères de syndrome spruiforme et responsables de dénutritons sévères.

Les méningites suppurées récidivantes sont également assez souvent signalées : un malade de *Grant et Wallace* (81) présenta neuf épisodes de méningite suppurée, un autre malade de *W. Löffler* (119) douze méningites récidivantes en six mois.

Citons enfin les *accidents septicémiques* sans signe de localisation dont une observation est rapportée par *A.*

Guichard, F. Larbre et R. Alex (83), et également les arthrites, conjonctivites, otites suppurées, pyodermites.

II. - La Splénomégalie.

De très nombreuses observations d'agammaglobulinémies de l'adulte font état de l'existence d'une splénomégalie.

Siguiet et ses collaborateurs (167-168) sur les 34 observations qu'ils ont pu étudier en détail en 1957, ont retenu ce symptôme dans vingt cas, soit 58,8%. Par contre, la splénomégalie manque presque toujours dans les formes congénitales de l'enfant.

Dans aucune de nos 4 observations la rate n'était perceptible.

Nous emprunterons l'essentiel de l'étude des caractères de cette splénomégalie et des discussions qu'elle suscite au travail français de *Siguiet et de ses collaborateurs* (167-168).

L'étude des caractères séméiologiques de cette splénomégalie n'offre rien de très particulier. La rate est décrite comme nettement palpable, débordant le rebord costal, de consistance ferme, exceptionnellement douloureuse. Ses dimensions peuvent subir des exacerbations lors des poussées infectieuses et régresser dans leur intervalle.

La splénomégalie est tantôt *isolée*, tantôt *associée* à une réaction des autres organes hématopoïétiques.

Dans 30% des cas environ, elle s'accompagne d'une hépatomégalie (observation de M. Rosecan, F.E. Trobaugh et W.H. Danforth : 153), et d'adénomégalies (observations de Rohn : 152 ; de Seltzer : 165 ; de Savacool : 161, de Good et Mazzitello : 73 ; de Martin : 129 ; de Ramon : 145).

La nature de cette splénomégalie est encore inconnue.

- *Dans quelques rares observations*, elle est le témoin d'une maladie du système réticulo-endothélial : exceptionnellement Myélome, parfois maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

Dans une observation de A.S. Prasad et D.W. Koza (144) et dans une autre observation de H.H. Zinneman,

W.H. Hall et B.I. Heller (204) le diagnostic de Sarcoïdose fut affirmé sur l'examen histopathologique de la rate dont l'ablation fut pratiquée en raison de l'existence de signes d'hypersplénisme.

- Dans l'immense majorité des cas, les examens histopathologiques des rates prélevées chirurgicalement ou par autopsies ; les ponctions-biopsies de l'organe n'ont montré que des *lésions banales* ne permettant pas un diagnostic étiologique précis.

Les indications de la splénectomie chez les agammaglobulinémiques.

Il est un argument qui plaide en faveur de la splénectomie chez les agammaglobulinémiques, c'est l'existence d'un éventuel *syndrome d'hypersplénisme*. Ce syndrome d'hypersplénisme est noté dans 30% environ des observations d'agammaglobulinémies de l'adulte avec grosse rate.

En réalité, les auteurs qui ont eu l'occasion de faire pratiquer une splénectomie dans de tels cas ont noté que si la splénectomie fait disparaître les stigmates d'hypersplénisme (apparition de leucocytose lors des infections ultérieures, disparition de l'anémie et de la thrombopénie), elle n'influence par contre ni l'agammaglobulinémie, ni l'évolution ultérieure des accidents infectieux dont la reprise est signalée par la plupart des auteurs (Rohn : 152, Prasad : 144 - Zinneman : 204 - Citron : 31 - Good et Mazzitello : 73, Martin : 129).

On peut même se demander si la splénectomie ne doit pas être considérée comme dangereuse, tout au moins chez l'enfant. Les travaux de Carl Smith ont bien prouvé les risques d'infections graves dans les années qui suivent la splénectomie chez l'enfant.

Les indications de splénectomie dans les agammaglobulinémies doivent donc être posées de façon très prudente, et doivent tout au moins être réservées aux seuls cas qui s'accompagnent de signes indiscutables d'hypersplénisme.

III - *Les ganglions lymphatiques :*

Un deuxième point séméiologique notable est l'existence de *discrètes tuméfactions ganglionnaires*, très inconstamment signalées d'ailleurs dans les observations (*Rohn : 152 - Prasad et Koza : 144 - Seltzer, Barron et Tapperek : 165 - Chappell : 30*). L'existence de ces adénomégalias n'est pas pour surprendre compte tenu des agressions infectieuses survenant chez ces malades.

Mais ces adénopathies sont inconstantes. Dans beaucoup d'observations, *les ganglions lymphatiques n'étaient pas perceptibles* et quelques protocoles d'autopsies attirent l'attention sur l'absence d'adénopathies malgré le long passé d'infections récidivantes.

Lorsqu'il existait des adénopathies accessibles à la biopsie, l'étude histologique des ganglions a fourni des renseignements très différents : *exceptionnellement* elle apporte la preuve que l'adénopathie est symptomatique d'une affection hématologique ou du système réticulo-endothélial (lymphose, sarcoïdose...).

- *plus souvent*, les observations font état d'une structure histologique ganglionnaire associant atrophie de la lignée lymphoïde, sclérose et hyperplasie réticulaire. (*Chappell : 30*), (*Collins et Dudley : 32*) - *Janeway et Gitlin : 99*) - (*Keidan, Mc Carthy et Haworth 103*) - (*Young et Wolfson : 202*).

- *enfin dans certains cas*, comme d'ailleurs nous l'avons noté chez notre premier malade qui présentait un seul ganglion inguinal palpable, le ganglion apparaît histologiquement normal.

VII. ETUDE BIOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE

A - *Les protéines plasmatiques.*

La simple détermination de la protéinémie totale et de la valeur respective des albumines et globulines est insuffisante pour porter le diagnostic d'agammaglobulinémie. C'est l'apparition de techniques modernes de fractionnement des protéines qui a permis de reconnaître les premiers cas d'agammaglobulinémie.

a) *Le taux des protéines totales* se situe habituellement dans les limites inférieures de la normale. Les valeurs rapportées par Good (69-71) oscillent entre 54 gr et 62 gr °/°. Mais beaucoup d'observations font état d'un chiffre normal de la protéinémie totale (*Israël-Asselain* : 95 - *Cattan* : 28-*Siguié* : 167).

Dans nos quatre observations, la protéinémie totale fut trouvée respectivement à 68 gr, 60 gr, 66 gr et 56 gr °/°.

Le taux de l'albumine est évidemment normal ; par contre, celui des globulines totales est souvent diminué en raison même de la carence en fraction gamma. Ceci explique que le rapport *Sérine/globuline* est habituellement trouvé augmenté. Ce fait est évidemment inhabituel chez des sujets en état d'infection chronique. En ce qui concerne nos quatre malades : deux présentèrent un rapport *Sérine/Globuline* élevé (Observation n° 1 : 2,8 - observation n° 3 : 1,9). Mais dans les observations 2 et 4 le rapport était normal à 1,5.

b) *L'électrophorèse :*

C'est sur cet examen que repose le diagnostic.

L'électrophorèse simple est suffisante pour affirmer le déficit en gammaglobulines.

On sait que le taux de gammaglobulines circulantes oscille normalement entre 8 et 12 gr °/°° et le pourcentage des gammaglobulines sur l'analyse électrophorétique oscille autour de 15% de la protéinémie totale chez l'adulte.

La plupart des auteurs ont admis que l'on ne peut parler d'agammaglobulinémie au sens immunologique du terme que lorsque le pourcentage en gammaglobulines est *inférieur* à 2%. On admet en effet que c'est au dessous de ce taux que s'observent les manifestations infectieuses récidivantes caractéristiques de la maladie.

Très souvent le déficit en gammaglobulines n'est pas absolu et l'on rencontre en général de petites quantités de gammaglobulines que des méthodes plus sensibles que l'électrophorèse sur papier (immunoélectrophorèse, électrophorèse sur gel d'amidon) mettent mieux en évidence. Pour Good (67-69) on trouverait souvent dans les formes congénitales un taux de gammaglobulines de l'ordre de 0,3 gr °/°° en moyenne, et dans les formes de l'adulte un chiffre de 1 gr °/°° en moyenne.

Dans trois de nos observations (n° 1, 3 et 4) l'électrophorèse par ses différentes techniques ne révélait aucune fraction gamma. Par contre, dans l'observation n° 2, les électrophorèses successives pratiquées depuis deux ans donnaient respectivement des chiffres de : 2%, 2,6%, 2,9% et 1% de gammaglobulines.

L'immunoélectrophorèse permet une fragmentation plus précise des différentes globulines. Elle nous a montré dans trois observations, outre l'agammaglobulinémie, *une absence totale en Béta 2 A globulines*. Ces faits sont communément mentionnés dans les observations d'agammaglobulinémies de l'adulte. On sait en effet que la Béta 2 A globuline intervient au même titre que les gammaglobulines comme support des anticorps.

Certains auteurs (Enders : 48 - C.A. Williams et P. Grabar : 197) ont montré, en effet, que certains anticorps sont contenus dans la fraction gamma et d'autres dans la fraction béta.

C'est ainsi que la *fraction Gamma contiendrait* ceux de la diphtérie, de la rougeole, de l'influenza, de la parotidite épidémique, de la coqueluche, de la polyémyélite, de la scarlatine, et autres anticorps antistreptococciques, et également les anticorps contre l'antigène typhique H, la chorioméningite lymphocytaire.

La *fraction Béta* contiendrait les isohéماغلوتينines et l'anticorps contre l'antigène typhique O.

Quant aux anticorps anti-rhésus ils se rencontreraient à la fois sur la fraction protéique alpha, Béta, mais en plus grande partie sur les Gammaglobulines.

L'*électrophorèse sur gel d'amidon* donne des résultats comparables à ceux de l'Immunoélectrophorèse.

Nous n'avons pas pu faire pratiquer l'*Ultracentrifugation des protéines* dont les résultats s'accorderaient constamment avec ceux des autres techniques.

B - L'étude hématologique.

a) Numération et Formule sanguine :

- La *leucocytémie* et le *taux des polynucléaires neutrophiles* sont très variables suivant les observations rapportées. Parfois on observe des leucopénies marquées et d'autres fois des leucocytoses extrêmes. Bruton (25), Keidan, Mc Carthy et Haworth (103), Grant et Wallace (81) Corbeel, Lahey et Guest (35), Rosecan, Trobaugh et Danforth (153), Elpinstone, Wicker et Anderson (47), Pearce et Perinpamyagam (139), font état de neutropénies importantes en pleine poussée infectieuse aiguë. De curieuses neutropénies cycliques sont même signalées dans quelques cas (Laski, Sass-Korstak et Hillman : 112, Good et Varco : 71). Inversement certaines observations mentionnent des leucocytoses à 23.000 (R. Wall et S. Saslaw : 191), à 25.000 avec 91% de polynucléaires neutrophyles (O.C. Bruton : 24) et même jusqu'à 60.000 (C.A. Janeway et D. Gitlin : 99).

Certains considèrent que la neutropénie fait partie du syndrome, en relation avec une profonde perturbation du

système réticulo-hématopoïétique ; mais la plupart des auteurs ne trouvent rien de spécifique et considèrent la neutropénie, lorsqu'elle existe, comme un phénomène secondaire (*Pearce et Perinpamyagam* : 139 - *Janeway et Gitlin* : 99) qui pourrait être en relation avec une dépression médullaire par les infections intercurrentes et parfois avec un possible syndrome d'hypersplénisme.

Dans nos observations le chiffre de globules blancs était respectivement de : 5.800, 9.200 et 4.600 et le taux des polynucléaires à 78, '86 et 75%.

Il faut noter également que dans l'observation n°1, il existait un taux élevé à 14% de polynucléaires éosinophiles. Nous n'avons pas trouvé mention dans la littérature d'éosinophilie analogue qui, dans le cas particulier, pourrait s'expliquer par une parasitose latente éventuelle.

- *L'étude des éléments de la lignée lymphoïde* est plus intéressante.

Young et Wolfson (202) observèrent trois fois sur quatre une lymphopénie persistante ; les auteurs pensent que cette lymphopénie est liée à une hypoplasie ganglionnaire qui détermine une diminution de la lymphopoïèse, à laquelle ils attribuent le déficit en gammaglobulines. Ces auteurs reconnaissent que cette lymphopénie est inconstante et pensent que la présence ou l'absence de ce symptôme permet une classification des agammaglobulinémies en deux types étiologiques. En réalité la valeur de ces affirmations n'est pas démontrée. Rappelons que *Guichard, Larbre et Alex* (83) ont rapporté une observation d'agammaglobulinémie de l'adulte avec alymphocytose.

A l'inverse, sept malades de *Good* (68) ne présentèrent pas de lymphopénie. *Janeway, Apt et Gitlin* (100) ne notèrent qu'une lymphopénie relative, en rapport avec ce que l'on observe habituellement lors des épisodes infectieux microbiens aigus.

Nous avons fait la même constatation : le chiffre des lymphocytes était respectivement de : 7%, 5% et 10% dans trois de nos observations.

- Une *anémie* modérée est souvent notée, et en rapport avec les épisodes infectieux récidivants. A ce sujet signalons pour mémoire, une observation d'agammaglobulinémie de l'adulte associée à une anémie pernicieuse de Biermer (*E.C. Lewis et H.E. Brown Jr* : 118).

Mentionnons également que quelques observations font état d'une diminution du chiffre des plaquettes sanguines.

b) Les données du Médullogramme sont également très importantes à étudier.

Très souvent en effet, on note une *absence de plasmocytes*. *Good* (69) étudia la moëlle osseuse de sept malades et dans aucun cas ne trouva de plasmocytes. Il en est de même dans les observations de *N. Lang, G. Schletter et R. Wildhack* (110), *R.J. Rohn, R.H. Behuke et W.H. Bond* (152), *H.D. Collins et H.R. Dudley* (32), *Kulneff, Pederesen et J. Waldestrom* (109), *A. Rossi-Espagnet et M. Capone* (154), *P. Rittosa* (149).

La stimulation antigénique par les vaccins ne donnerait pas de décharge plasmocytaire et l'on sait que cette décharge plasmocytaire est parallèle à la formation d'anticorps. (*R.A. Good* : 67 - *J.M. Craig, D. Gitlin et T.C. Jewett* : 39).

Nous n'avons pu pratiquer de Médullogramme que dans notre observation n° 4 et nous avons également noté une absence de plasmocytes.

C. Les tests fonctionnels hépatiques :

Ne sont modifiés que ceux dont l'étude est basée sur l'état de la trame protéique. Ainsi, la réaction de Kunkel est toujours très réduite entre 0 et 1 unité, au lieu des chiffres normaux de 5 à 6 unités (*Good* : 69 - *Good et Varco* : 71 - *Young, Wolfson et Cohn* : 197 - *Haarstad* : 84). Une réaction de Kunkel basse doit donc orienter vers le diagnostic d'agammaglobulinémie. (*Good* : 69).

On observerait les mêmes faits avec la réaction de l'or colloïdal et de la Céphaline cholestérol (Young, Wolfson et Cohn : 203).

D. Un certain nombre de modifications sérologiques contemporaines habituellement de la phase aigüe des maladies infectieuses ne sont pas modifiées par le déficit en gamma-globulines et en anticorps.

Il en est ainsi de l'élévation des alpha 2 globulines, de celle des mucoprotéines sériques et du fibrinogène, de l'apparition de la protéine C réactive et de l'accélération de la sédimentation globulaire.

Toutes ces réactions ne dépendent pas de la présence de gammaglobulines et ne sont par conséquent pas touchées.

Cependant, en ce qui concerne la vitesse de sédimentation, les données des observations sont très variables. Le plus souvent la V.S. est trouvée élevée. Mais quelquefois elle est basse sans que l'on puisse trouver d'explication satisfaisante (Prasad et Koza : 144 - Jacobsen : 97 - Rosecan, Trobaugh et Danforth : 153).

Nous n'avons sur nos quatre observations, rencontré qu'une fois une sédimentation élevée (58%), dans les trois autres observations elle était paradoxalement basse, compte tenu de l'importance des phénomènes infectieux (respectivement : 10%, 5% et 5%).

E. L'étude immunologique.

Etant admis que les gammaglobulines constituent le support des anticorps, on saisit l'importance des désordres immunologiques observés chez les agammaglobulinémiques. Le fait fondamental est que l'agammaglobulinémie est dans l'impossibilité de produire des anticorps à l'occasion de la maladie spontanée ou de la vaccination.

Les séro-diagnostics sont constamment négatifs. Dans les trois observations où nous avons pu les pratiquer, les séro-diagnostics T A B, Malte et Leptospiroses furent trouvés à des taux très bas.

Il en fut de même des *Antistreptolysines*, des *antistreptokinases* et des *antihyaluronidases streptococciques*.

Une autre constatation significative des anomalies immunologiques est l'absence d'anticorps naturels héréditaires tels les *Isohémagglutinines*. Nous avons pu pratiquer cette recherche chez notre premier malade qui était de groupe sanguin O.

Les isohémagglutinines régulières anti-A et anti-B, étaient très faibles. Toutefois elles n'étaient pas absentes comme dans la plupart des observations. La persistance d'un certain taux d'isohémagglutinines paraissait en contradiction avec l'absence totale de gammaglobulines à l'électrophorèse. En réalité, il semble actuellement prouvé qu'une partie des isohémagglutinines sont des anticorps lourds ayant la constitution de la Béta 2 M globuline (*Israël-Asselain, Chebat, Burtin et Teil* : 95). Or, dans notre observation il n'était pas mentionné de déficit en Béta 2 M globulines. Ceci pourrait expliquer, malgré l'absence totale de gammaglobulines, notre malade présentait un taux faible d'isohémagglutinines.

*
* *

Ces défaillances des fonctions immunitaires des agammaglobulinémiques expliquent la plupart des constatations cliniques :

a) l'essentielle est évidemment la sensibilité particulière aux agressions bactériennes.

b) une conséquence particulière liée à l'absence d'isohémagglutinines est que ces malades se comportent à l'égard des transfusions sanguines comme des "*récepteurs universels*" (*Bruton* : 24 - *Bruton, Apt, Gitlin et Janeway* : 25 - *Zinneman et Hall* : 205 - *Young et Wolfson* : 201, 202 - *Grant et Wallace* : 81 - *Sanford, Favour et Tribeman* : 159 - *Saslaw et Wall* : 160 - *Good et Varco* : 71 - *Collins et Dudley* 32 - *Rossi-Espagnet et Capone* : 154 - *Elpinstone, Wicker et Anderson* : 47 - *Haarstad* : 84 - *Barandum, Buchler et*

Hassig : 13 - Mantero et Confalonieri : 125 - Cooke, Weiner et Shinton : 33).

c) les agammaglobulinémiques sont susceptibles de voir évoluer chez eux une maladie hépatique sévère sans présenter d'anomalies dans les tests de flocculation protéique courants.

Ceci s'explique par le fait que ces tests ont besoin d'une augmentation importante de gammaglobulines pour être positifs.

Un malade de *Young et Wolfson* (201) présenta une cirrhose portale confirmée par biopsie : la réaction de Kunkel s'élevait seulement à une unité et la Céphaline-cholestérol fut négative.

d) une autre conséquence est la possibilité d'effectuer des greffes cutanées homologues avec une grande facilité chez les agammaglobulinémiques. La greffe de peau d'un enfant agammaglobulinémique à une fillette bien portante fut rapidement nécrosée, tandis qu'à l'inverse la greffe de peau d'un sujet bien portant à un agammaglobulinémique fut réalisée avec une facilité surprenante (*Good et Varco : 71*).

*
* *

Il reste à envisager deux points immunologiques particuliers :

- d'une part, le problème des infections virales chez les agammaglobulinémiques,

- d'autre part, celui de l'infection tuberculeuse.

1. - *Agammaglobulinémies et infections virales :*

Tous les auteurs s'accordent pour constater que les infections virales ne sont pas particulièrement fréquentes chez les sujets agammaglobulinémiques. Les agressions virales de l'enfant, comme la rougeole, la varicelle, la rubéole auraient chez eux une évolution normale, sans gravité plus grande, ni plus grande tendance à la récurrence : (*Janeway, Apt et Gitlin : 100 - Hayles, Strickler et McKenzie : 87 - Good et Varco : 71 - Hayles : 88 - Good et Zak :*

75) ; on observe les mêmes faits pour les affections rhinopharyngées banales, les pneumonies atypiques, à l'exclusion toutefois de la polyomyélite.

Il est possible que cette résistance aux maladies virales soit liée au fait qu'elle ne dépend pas des anticorps circulants, mais que l'immunité est de type tissulaire.

Il faut mettre en parallèle avec cette absence de sensibilité aux agressions virales certaines constatations de laboratoire faites chez l'agammaglobulinémique : le taux des agglutinines froides, des anticorps de type Forsman, des anticorps neutralisateurs de virus déviateurs du complément sont normaux chez l'agammaglobulinémique.

2. - Agammaglobulinémie et infection tuberculeuse.

Nous avons vu précédemment la rareté des infections tuberculeuses chez les agammaglobulinémiques. Le comportement des agammaglobulinémiques vis-à-vis de la tuberculine et de la vaccination par le B.C.G. est très particulier.

Dans l'immense majorité des cas, la cuti-réaction et l'intradermo-réaction sont négatives (Bruton: 24), Bruton, Gitlin et Janeway : 25 - Good : 67 - Hayles, Strickler et Mc Kenzie : 87 - Zinneman, Hall et Heller : 204 - Young et Wolfson : 201 - Prasad et Koza : 144 - Grant et Wallace : 81 - Saslaw et Wall : 160 - Hall : 85 - Pearce et Perin-pamyagam : 139.

Nous avons fait cette même constatation chez trois de nos quatre malades.

En ce qui concerne le cas particulier de la vaccination par le B.C.G., beaucoup d'auteurs ont constaté l'absence de virage des réactions tuberculiniques (Good et Varco : 71 - Barandum, Büchler et Hassig : 13 - Savacool et Landes 161).

Quelques auteurs au contraire, ont constaté à l'inverse des réactions positives après B.C.G. (Lang, Schletter et

Wildhack : 110 - *Kulneff, Pedersen et Waldestrom* : 109 - *Porter* : 142). *Ramon Guerra et ses collaborateurs* (145) ont même observé des réactions très atypiques à cette vaccination, avec production d'un abcès ganglionnaire disséquant et complexe primaire ; mais sans virage des réactions tuberculiniques, l'étude du pus ganglionnaire a cependant montré la présence de B.K.

F. *Etude des rapports entre agammaglobulinémie et allergie.*

Nos connaissances à ce sujet sont encore du domaine de l'hypothèse. Toutefois des études récentes rapportées par Israël-Asselain, Chebat, Burtin et Teil (95) distinguent :

- l'allergie immédiate à substratum humoral en rapport avec les anticorps circulants, donc avec les gammaglobulines,

- l'allergie retardée à substratum cellulaire qui, à l'inverse de la précédente, peut être transmise non par injection de sérum, mais par transfert de cellules, en particulier de leucocytes.

Chez l'agammaglobulinémique, seule la part humorale de l'allergie serait supprimée ; l'allergie tissulaire persisterait, ce qui expliquerait la résistance habituelle des agammaglobulinémiques aux agressions virales.

La persistance de l'allergie tissulaire expliquerait que l'agammaglobulinémique puisse présenter des accidents allergiques cutanés après injection de sérum (*Julien Marie et P. Etienne* : 126) ou d'autres produits médicamenteux (*Collins et Dudley* : 32).

VIII. LES CAUSES DU DEFICIT EN GAMMAGLOBULINES

Elles sont encore très mal connues :

La plupart des auteurs considèrent qu'il s'agit d'un *dé-faut de formation* et non d'une destruction exagérée.

Les anomalies plasmocytaires d'une part, celles du tissu lymphoïde d'autre part, sont communément tenues pour responsables de ce défaut de formation.

a) *Les anomalies plasmocytaires :*

Les protocoles d'autopsie des sujets agammaglobulinémiques font état de l'absence de plasmocytes dans les ganglions et dans les structures réticulaires (Good : 68 - Zinneman, Hall et Heller (204), Craig, Gitlin et Jewett : 39 - Good : 70 - Collins et Dudley : 32). La plupart des observations d'agammaglobulinémies de l'adulte mentionnent également l'absence de plasmocytes à la ponction sternale (Good : 67 - Lang, Schletter et Wildhack : 110 - Corbeel, Lahey et Guest : 35 - Arends, Coonrad et Rundles : 9 - Good : 70 - Good et Varco : 72 - Collins et Dudley : 32 - Kulneff, Pedersen et Waldeström : 109 - Rohn, Behuke et Bond : 152 - Rossi-Espagnet et Capone : 154 - Capone, Rossi-Espagnet et Ruggeri : 27) ; également dans les follicules spléniques (Zinneman, Hall et Heller : 204 - Collins et Dudley : 32) ; dans le foie (Collins et Dudley : 32) et le thymus. Le médullogramme pratiqué chez un de nos malades nous a amenés à des constatations analogues.

On ne trouve pas de plasmocytes dans les exsudats pathologiques des agammaglobulinémiques contrairement à ce que l'on observe chez les sujets non agammaglobulinémiques (Collins et Dudley : 32 - Good et Mazzitello : 73).

La stimulation antigénique par la vaccination ne détermine pas de décharge plasmocytaire (Good : 68 - Craig, Gitlin et Jewett : 39).

Tous ces faits plaident en faveur de l'origine plasmocytaire des gammaglobulines. Malheureusement, bien que fréquentes, *elles sont cependant inconstantes* : si bien que les plasmocytes ne sont probablement pas seuls en cause et que d'autres cellules du système réticulo-histocytaire interviennent probablement.

b) *Les anomalies du système lymphoïde :*

Elles sont beaucoup plus inconstantes que les anomalies plasmocytaires. Plusieurs protocoles d'autopsies signalent cependant une hypoplasie du tissu lymphoïde de l'organisme (*Janeway, Apt et Gitlin : 100 - Keidan, Mc Carthy et Haworth : 103 - Young et Wolfson : 202*). Les ganglions apparaissent plus petits que normalement avec atrophie des follicules et souvent hyperplasie du tissu réticulaire (*Craig, Gitlin et Jewett : 39 - Young et Wolfson : 202 - Rohn, Becker et Bond : 152 - Collins et Dudley : 32 - Chappell : 30*).

Une hypoplasie identique a été observée dans les follicules malpighiens spléniques qui paraissent dépourvus de centre germinatif (*Keidan, Mc Carthy et Haworth : 103 - Collins et Dudley : 32*). La même pauvreté en tissu lymphoïde est notée parfois à la ponction sternale (*Rohn, Behuke et Bond : 152 - Corbeel, Lahey et Guest : 35 - Good 68 - Rossi-Espagnet et Capone : 154 - Capone, Rossi-Espagnet et Ruggeri : 27 - Guichard, Larbre et Alex : 83*) ; dans les structures lymphoïdes de l'intestin et du foie (*Collins et Dudley : 32*).

Ces constatations ont amené certains auteurs à considérer cette hypoplasie lymphoïde comme la cause intime du déficit en gammaglobulines.

En réalité, pas plus que l'aplasmocytose, l'hypoplasie du tissu lymphoïde n'est constante et la cause exacte du déficit en anticorps est encore partiellement inconnue.

IX. TRAITEMENT

Il est évident que les épisodes infectieux pulmonaires chez l'agammaglobulinémique doivent être traités de façon active et prolongée par les antibiotiques, autant que possible adaptés aux germes responsables.

Mais le traitement de fond est basé essentiellement sur l'administration de gammaglobulines humaines de remplacement. Il est inutile d'insister sur *l'intérêt qu'il y a à porter un diagnostic précoce*, tout au moins avant l'installation des séquelles broncho-pulmonaires irréversibles.

Il ne paraît pas nécessaire d'obtenir un taux très élevé de gammaglobulines dans le sérum. Une concentration de l'ordre de 1 à 2gr °/° de gammaglobulines circulantes serait suffisante pour prévenir les épisodes infectieux : (*Bruton, Apt, Gitlin et Janeway : 25 - Janeway, Apt et Gitlin : 100*).

Pour beaucoup d'auteurs, une dose de 0,1 gr par kg administrée toutes les deux semaines, permettrait d'obtenir une protection suffisante (*Bruton, Apt, Gitlin et Janeway : 25 - Janeway, Apt, et Gitlin : 100 - Zinneman, et Hall : 205 - Seltzer, Barron et Taporek : 165.*)

En réalité, la durée de vie moyenne des gammaglobulines paraît très variable d'un sujet à l'autre : *Dixon, Talmadge, Maurer et Deichmiller : 44*) utilisant des protéines marquées à l'Iode 131 obtiennent une vie moyenne de 20,3 jours chez l'enfant et de 13,1 Jours chez l'adulte.

London (120) utilise la glycérine marquée et trouve une durée moyenne de 28 jours. *Myant (133)*, avec l'Iode radioactif, obtient une période un peu plus courte. *Armstrong, Kunkel, Hershman, McLeod et Wolter (10)* utilisent également l'iode 131 et trouvent une durée moyenne de 19 à 23 jours.

Il semble donc que l'on puisse de baser sur une dose de 0,1 gr par kilo, injecté toutes les deux semaines, en sachant qu'il existe des variations d'élimination individuelles et que chez certains sujets cette dose peut être insuffisante.

Pour la plupart des auteurs ce traitement bien conduit et longtemps poursuivi préviendrait les manifestations infectieuses récidivantes.

A l'inverse, dans un nombre non négligeable de cas, l'efficacité du traitement est très discutable.

Nous ne pouvons pas personnellement nous faire une opinion valable sur l'étude de nos quatre cas : pour nos malades n° : 1 - 2 et 4, le recul est encore insuffisant : quant à notre 3ème malade, il est décédé quelques jours après que le diagnostic d'agammaglobulinémie fut porté.

X - CONCLUSIONS

Le défaut de gammaglobulines implique une résistance diminuée aux agressions bactériennes, se traduisant par la répétition d'accidents infectieux, particulièrement au niveau du tractus respiratoire.

Cette étude est fondée sur 4 observations personnelles d'agammaglobulinémie de l'adulte révélées par des manifestations respiratoires.

- Le plan nosologique de ces observations au sein du cadre général des agammaglobulinémies de l'adulte est difficile à préciser avec certitude ; il semble cependant que 3 observations entrent dans le cadre des formes présumées idiopathiques ; la dernière est vraisemblablement une forme d'agammaglobulinémie congénitale à révélation tardive.

- Les manifestations révélatrices furent dans deux cas des épisodes de bronchopneumopathie aigus récidivants ; dans les deux autres cas, il s'agissait d'une maladie bronchectasique sans caractère clinique particulier.

Il semble que l'on puisse ainsi individualiser deux "formes respiratoires" d'agammaglobulinémie de l'adulte dont les conditions du diagnostic clinique sont sensiblement différentes : les formes à type de bronchopneumopathie aigue récidivante sont en effet de diagnostic assez facile lorsque l'on connaît l'extrême sensibilité des agammaglobulinémiques aux agressions microbiennes récurrentes ; les formes à type de maladie bronchectasique sont, par contre, plus souvent méconnues, car rien dans le tableau clinique n'oriente vers le diagnostic étiologique, et en règle, la découverte du défaut de gammaglobuline, est le fait de la pratique systématique de l'électrophorèse.

- Une observation fait état d'une pleurésie tuberculeuse chez un bronchectasique agammaglobulinémique : ce fait est très exceptionnel ; la rareté des processus tuberculeux chez les agammaglobulinémiques, est, en effet, une notion classique et certaine.

- Aucune de nos observations ne comporte de splénomégalie, alors que celle-ci est mentionnée dans 58% des cas rapportés dans la littérature.

- C'est évidemment l'électrophorèse qui permet de reconnaître les troubles immunologiques. L'immunoélectrophorèse est une technique plus précise qui permet de reconnaître l'existence éventuelle de faibles quantités de gammaglobulines qui n'apparaissent pas sur l'électrophorèse sur papier. Elle nous a d'autre part, permis de reconnaître dans trois cas, une absence totale de B 2 A globulines que l'on sait intervenir au même titre que les gammaglobulines comme support des anticorps.

- Nous n'avons pas décelé chez nos malades d'anomalies notables de l'hémogramme. Par contre, dans la seule observation où nous l'ayons pratiqué, le médullogramme montre l'absence de plasmocytes.

- La vitesse de sédimentation fut trouvée paradoxalement basse, compte-tenu des accidents infectieux sévères, chez 3 malades sur 4.

- L'étude immunologique a comporté la pratique des séro-diagnostic trouvés constamment négatifs, de même que la recherche des anticorps antistreptococciques.

- Les isohémagglutinines recherchés dans une observation furent trouvées à un taux très faible.

- Les causes du déficit en gammaglobulines sont encore très mal connues. La plupart des auteurs admettent qu'il s'agit d'un défaut de formation et non d'une destruction exagérée.

Les anomalies plasmocytaires et celles du système lymphoïde sont communément tenues pour responsables de ce défaut de formation.

- Le traitement se résume essentiellement en injections parentérales de gammaglobulines humaines de remplacement dont l'efficacité paraît inconstante.

Il faut cependant insister sur l'intérêt d'un diagnostic précoce du trouble immunologique, tout au moins avant l'installation de séquelles bronchopulmonaires irréversibles.

Vu et permis d'imprimer,

Lyon, le 1^{er} Octobre 1963

Vu, Le Doyen :
H. HERMANN

Le Président de la Thèse :
Professeur GALY

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. AARSETH S. - Agammaglobulinemia. *Tidsskr. Nörske läägeforen*, 76 : 505 ; 1956 (Abstracted *J.A.M.A.*, 162 : 1259 ; 1956).
2. ADAMS W.S., ALLING E.L. y LAWRENCE J.L. - Multiple Myeloma. *Am. J. Med.*, 6 : 141 ; 1949.
3. American Association of Clinical Chemists. - Standards methods of Clinical Chemistry. *Acad. Press. N.Y.*, vol. 1 : 88 ; 1953.
4. AMLIE R. - Moniliase ("Essentielle lymphocytophtise" Glanzmann et Riniker). *Ann. Paediat.*, (Bâle), 179, 316-320, 1952.
5. ANANDA S., PRASAD M.D., DONALD W. et KOZA M.D. - Agammaglobulinemia. *An. of Int. Med.* 41, 629-1954.
6. ANTONACCI M. et MACAGNINO G. - Contributo allo studi cella agamma ed ipogammaglobulinemia. *Minerva Pediat.*, 10 : 427 1958.
7. ANTONACCI M. et MACAGNINO G. - Agammaglobulinémie et agammaglobulinorachie chez un sujet atteint d'encéphalite aigüe. *La Presse Médicale*, 66 : 374 ; 1958.
8. ARDRY R. - Techniques de préparation et contrôle des gammaglobulines. *Thérapie*, 9 : 182 ; 1954.
9. ARENDS T., COONRAD E.V. et RUNDLES R.W. - Serum proteins in Hodgkin's disease and malignant lymphoma. *Am. J. Med.* 16 : 833 ; 1954.
10. ARMSTRONG S.H. Jr, KUNKEL J., HERSHMAN J., Mc LEOD, K. et WOLTER J. - Comparison of the persistence in the blood of gamma globulins labelled with S 35 and I 131 in the same subjects. *J. Lab. et Clin. Med.*, 44, 762 ; 1954.
11. ARNAUD-BATTANDIER R., CABANNES R., LEGENDRE E. et SARFATY E. - Un cas d'agammaglobulinémie chez un nourrisson. *Pédiatrie*, 10 : 880 ; 1955.

12. ASCHENASY A. - Effets comparés d'une injection unique d'hormone corticotrope ou de cortisone sur les cellules sanguines et sur la moëlle osseuse de l'homme. *Sem. Hôp. Paris*, 28, 1125-1130, 1952.
13. BARANDUM S., BUCHLER H. et HASSIG A. - Das Anticorperman-gelsyndrome. *Schweiz. Med. WOCHNSCHR.*, 86 : 33 ; 1956.
14. BARBERO G.J., GRAY A., SCOTT T.F. et KEMPE C.H. - Vaccinia gangrenosa treated with hyperimmun vaccinia gammaglobulin. *Am. J. Dis. Child.*, 88 : 99 ; 1954.
15. BARNET H.L., FORMAN C.W. et LANSON H.L. - The nephrotic syndrome in children. *Advances in Pediatrics*, V. 53 ; 1952. The year book Publ. Chicago.
16. BENDICK A. et KABAT E. - Protein Metabolism. *J. Lab. and Clin. Med.*, 34 : 1066 : 1949
17. BICHEL J., STENDERUP A. - Experimental investigations on the effect of monilia (*Candida Albicans*) on lymphopoïesis in mice. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 37 ; 157-162, 1955.
18. BJORNEBOE M., GORMSEN H., LUNDQUIST F. - Further experimental studies on the role of the plasma cells as antibodies producers. *J. Immun.* 55, 121-129, 1947.
19. BOUSSER J., CHRISTOL D., QUICHAUD J. - Accidents locaux et généraux de la vaccination Jennerienne chez les leucosiques. A propos d'une observation récente. *Presse Médicale*, 63, 1797, 1798, 1955.
20. BOUTON J., FOGEL D., KORC E., KORC I., ALVAREZ J., DRETS M. -
21. BREM T.H. et MORTON M.E. - Agammaglobulinemia. *Veterans Adm. Ann. Med. Res. Conf. Memphis, Tenn. Dic. 1 : 3 ; 1953.* Cité par Zinneman et Coll., Ref. 13.
22. BRIDGES R.A. - The morphologic basis of antibody formation développement during the monatal period. *J. Lab. Clin. Med.*, 53 331-357, 1959.
23. BRUCKEL K., NEUFFER P. et FRANKEN F. - Gammaglobulinmangel Syndrom und humoral Abwehr unter besonder Berücksichtigung der Agammaglobulinämie. *Klin. Woch*, 34, 304, 1956.
24. BRUTON O.C. - Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 9 : 722 ; 1952.

25. BRUTON O.C., APT L., GITLIN D. et JANEWAY C.A. - Absence of serum gammaglobulin. *Am. J. Dis. Child.* 84 : 632 ; 1952. (Abstract.)
26. BURTIN P. - Les agammaglobulinémies. *Revue Franç. Etud. Clin. Biol.* III : 62 ; 1958.
27. CAPONE M., ROSSI-ÉSPAGNET A. et RUGGERI P. - Reperti immunologici e elettroforetici in un caso di agammaglobulinemia. Citado por Rossi-Espagnet A. et Capone M., ref. 51.
28. CATTAN R., FRUMUSAN P., CERF H. et COHEN- SOLAL J. - Les hypogammaglobulinémies présumées idiopathiques de l'adulte. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 73, 867, 1957.
29. CERF M., COHEN-SOLAL J. et CATTAN R. - Les hypogammaglobulinémies présumées idiopathiques. *Le Sang* n° 3, 177, 1958.
30. CHAPPELL A.K. - Agammaglobulinemia. Report of a case and review of the literature. *J. Iowa State Med. Soc.* 45, 132 ; 1955
31. CITRON K. - Agammaglobulinemia with Splenomegaly. *Brit. Med. Journal*, n° 5028, 1248, 1957.
32. COLLINS H.D. and DUDLEY H.R. - Agammaglobulinoemia and bronchiectasis : a report of two cases in adults with autopsy findings. *New England J. Med.* 252-255, 1955.
33. COOKE W.T., WEINER W.K. et SHINTON N.K. - Agammaglobulinemia : report of two cases. *Brit. Med. J.* 2 : 1151, 1957.
34. COONS A.H., LEDUC E.H. and CONNOLLY J.M. - Studies on antibody production. I. *J. Exper. Med.*, 102 : 49 ; 1955.
35. CORBEEL L., LAHEY E. et GUEST G. - L'hypogammaglobulinémie chez l'enfant. *Arch. Franç. Pédiatrie*, 11, 561, 1954.
36. COTTIER H. - Zur Histopathologie der Antikörpermangelsyndroms. *Schweiz. Med. Wschr.*, 88, 82 - 86, 1958.
37. COTTIER H. - Histopathologie des tissus immunologiquement actifs. II° Congresso società internazionale malattie infettive e parasitarie. (Milano, 6 - 10 Maggio 1959), in *Giornale di malattie infettive e parasitarie*, fasc. I, 115-117, 1959.
38. COTTIER H. et BARANDUM S. - Morphologische. Pathologie des Antikörpermangelsyndroms. *Helvet. Med. Acta*, 26, 461-539, 1959.

39. CRAIG J.M., GITLIN D. et JEWETT T.C. - The response of lymph nodes of normal congenitally agammaglobulinemia children to antigenic stimulation. *Am. J. Dis. Child.* 86, 626, 1954 (Abstract).
40. CROIZAT P., REVOL L., CREYSSEL R., PELLET M., MOREL P., GERMAIN D., CARRAZ et MEDARD J. - Les déficits en gammaglobulines au cours des leucémies lymphoïdes chroniques. Leur rôle dans les complications infectieuses. *Lyon Med.*, n° 42, t. cc. pp. 557-560, 1958.
41. DEBRE R., ROGER P., LESTRADET H. et REISER D. - L'hypoprotéïnémie idiopathique de l'enfant. *Sem. des Hôp. de Paris.* 29 : 1899 ; 1955.
42. DELAITRE R. et FOUTY P. - Agammaglobulinémie et infections récidivantes chez l'enfant. *Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris.* 71. 239 ; 1955.
43. DEUTSCH H.F., ALBERTY R.A. et GOSTING L.J. - Biophysical studies of blood plasma proteins. IV. *J. Biol. Chem.* 165, 21 1946.
44. DIXON F.J., TALMADGE D.W., MAURER P.H. et DEICHMILLER M. The half life of homologous gammaglobulin (antibody) in several species. *J. expert. Med.* 96, 313 ; 1952.
45. DONAHUE W.L. - A lymphocytosis. *Pediatrics* ; 11 : 129 ; 1953.
46. DU PAN R.M. - La gammaglobuline chez le nourrisson et le prématuré. *Blut.* 1 : 63 : 1953.
47. ELPINSTONE R.H., WICKER I.G. et ANDERSON A.P. - Familial agammaglobulinemia. *Brit. Med. J.* ; 2 : 336, 1956.
48. ENDERS J.F. - Chemical, clinical and immunological studies on the products of plasmas fractionation, X. *J. Clin. Invest.* 23 : 510 ; 1944.
49. FAGRAENS A. - Antibody formation in relation to the development of plasma cells. *Acta Med. Scand. Suppl.* 204 ; 1948.
50. FARNSWORTH E.B. et RUPPENTHAL N.C. - Electrophoretic studies on serum and urine proteins in nephrosis treated with ACTH. *J. Lab. and Clin. Med.* 38 : 407 ; 1951.
51. FELTON L.D. - The significance of antigen in animal tissues. *J. Immunol.* 61 : 107 ; 1949.

52. FIRST. - Internat. Congr. Human Genetics. (Proceedings). 1956. S. Karger, Ed., Copenhagen, 1957.
53. FISCHER C.C. - Variations in serum gammaglobulins. *Postgraduate Med.* 17 : 406 ; 1955.
54. FICHTELINS K.E. - On the fate of the lymphocyte. *Acta Anat. suppl.* 19, 1-78, 1953.
55. FONTANA L. - Colite ulcerosa con anemia perniciosiforme, reazione leucomioide e alinfocitosi. *Min. Med*, année 21, vol. II, 825-835, 1930.
56. FREUNDLICH A. et SHAMIN Z. - Agammaglobulinemia in a child. *Harefuah*, 48 : 264 ; 1955. Cité par Janeway C.A. et Gitlin D. ref. 77.
57. FREYCON F., JEUNE M., LARBRE F., GERMAIN D. - aplasie lymphoplasmocytaire du nourrisson avec alymphocytose et hypogammaglobulinémie. *Journal Médical Lyon*.
58. FRIED C.T. et HENLEY W.L. - Deficiency of gammaglobulin with edema and hypoproteinemia. *Pediatrics*. 14 : 59 ; 1954.
59. GATES R.R. - *Human Genetics*. The Macmillan Co, N.Y. 1948.
60. GENNER W. - A study of antibody formation in patients with malignant lymphomas. *J. Lab. and Clin. Med.* 42 : 232 ; 1953.
61. GITLIN D. - Low resistance to infection : Relationship to abnormalities in gammaglobulin. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 31 : 359. 1955.
62. GITLIN D., HITZIG W. et JANEWAY C.A. - Multiple serum proteins deficiency in congenital and acquired agammaglobulinemia. *J. Clin. Invest.* 35 : 1199 ; 1956.
63. GITLIN D. et JANEWAY C.A. - Progress in hematology. Gunne et Stratton N.Y., 1 : 318 ; 1956.
64. GITLIN D., LANDING B.H. et WHIPPLE A. - The localisation of homologous plasma protein in the tissues of young human beings. *J. exper. Med.* 97 : 163 ; 1953.
65. GITLIN D. et JANEWAY C.A. - Studies on the plasma proteins in the interstitial fluid of muscle. *Science*, 120 : 461 ; 1954.

66. GITLIN D. et JANEWAY C.A. - The dynamic equilibrium between intravascular and extravascular plasma protein. *Science*, 118 : 301 ; 1953.
67. GOOD R.A. - Agammaglobulinemia : an experimental study. *Am. J. Dis. Child.* 88 : 625 ; 1954.
68. GOOD R.A. - Absence of plasma cells from bone marrow and lymph nodes following antigenic stimulation in patients with agammaglobulinemia. *Review of Hematol.* 9. 502 ; 1954.
69. GOOD R.A. - Agammaglobulinemia : a provocative experiment of nature. *Bull. Univ. Minn. Hosp. and Minn. Med. Found.* 26 : 1, 1954.
70. GOOD R.A. - Studies on agammaglobulinemia. II Failure of plasma cells formation in the bone marrow and lymph nodes of patients with agammaglobulinemia. *J. Lab. and Clin. Med.* 46 : 167, 1955.
71. GOOD R.A. et VARCO R.L. - A clinical and experimental study of agammaglobulinemia. *J. Lancet*, 75 : 245 , 1955.
72. GOOD R.A. et VARCO R.L. - Successful homograft of skin in a child with agammaglobulinemia. *J.A.M.A.* 157, 713 ; 1955.
73. GOOD R.A. et MAZZITELLO W.F. - Chest disease in patients with agammaglobulinemia. *Dis. of Chest*, 29 : 9 ; 1956.
74. GOOD R.A. The occurrence of fatal acute yellow atrophy of the liver in a patient with agammaglobulinemia. Unpublished data
Cité par Good et Mazzitello; ref. 63.
75. GOOD R.A. et ZAK S. - Disturbances in gammaglobulin synthesis. An experiment of nature. *Pediatrics* 18 : 109 ; 1956.
76. GOOD R.A. et KELLEY V.C. - Adrenal cortical function in patients with agammaglobulinemia. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 88 : 99 ; 1955.
77. GLANZMANN E. und RINKER P. - Essentielle lymphocytophtise
Ein neues Krankheitsbild an der Säuglingspathologie. *Ann. Paediatr. Bäle.* 175, 1 - 32 : 1950.
78. GLIMSTEDT G. - Bakterienfreie Mensch - Weichen Aufzucht, Lebensfähigkeit und Wachstum, nebst Untersuchungen über das lymphatische Gewebe. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sup.* 30 : 7 - 295, 1936.

79. GORDON H.A. - Germfree research : a basic study in host. Contaminant relation-ship. Morphologic characterization of Germ-free life. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 31, 239-242, 1955.
80. GRABAR P. - Que sont les gammaglobulines ? Propriétés physiques et immunologiques. *Thérapie.* 9 : 163 ; 1954.
81. GRANT G.H., WALLACE W.D. - Agammaglobulinemia. *Lancet.* 2 : 671 ; 1954.
82. GROTE L.R. und FISCHER-WASELS B. - Ueber totale alymphocytose. *Muenschen Med. Wschr.* 76, 200 - 4, 1929.
83. GUICHARD A., LARBRE F. et ALEX R. - Septicémie à staphylocoques, agammaglobulinémie et alymphocytémie de l'adulte. *Lyon Med.* 2, 43-52, 1959.
84. HAARSTAD J. - Agammaglobulinemia in two brothers. *Acta Med. Scand.* 155 : 125 ; 1956.
85. HALL G.F.M., CUNLIFFE A.C. et DUDGEON J.A. - Prolonged, generalized vaccinia. *J. Path. and Bact.* 66 : 25 ; 1953.
86. HAMIL B.M. - Bronchopulmonary mycosis : simultaneous primary occurrence in 4 children and their mother with subsequent healing by diffuse miliary calcification ; 12 year observation. *J.A.M.A. Dis. Child.* 79, 233-271 ; 1959.
87. HAYLES A.H., STRICKLER G.B. and Mc KENZIE B.F. - Decrease in serum gammaglobulin (agammaglobulinemia) Report of three cases. *Pediatrics* 14 : 449 ; 1954.
88. HAYLES A.H. Agammaglobulinemia. *Med. Clin. North. AM.* 40, 1203 ; 1956.
89. HERRERO M. - El Proteinogramma en la clinica. *Ann. de Clin. Med. A. Montevideo.* VI : 91 ; 1956.
90. HITZIG W.H., BIRO Z., BOSCH H. und HUSER H.J. - Agammaglobulinämie und alymphocytose mit Schwund des lymphatischen Gewebes. *Helv. Paediat. Acta.* Bâle, 13, 551-585 ; 1958.
91. HORSTER J.A. - Agammaglobulinämie. *Deutsch. Med. Wschr.* 84, 42-45 ; 1959.
92. HOWE P. - The use of sodium sulfate as the globulin precipitant in the determination of the protein in blood. *J. Biol. Chem.* 49 : 93 ; 1921.

93. ILLINGSWORTH R.S. et FINCH E. - Chronic generalized edema and hypoproteinemia of obscure origin. *Arch. Dis. Child.* 29 : 507 ; 1954.
94. ISRAEL R., HERTZOG P., UZZAN D., GILBERT J., ZIAMI A. et CHEBAT J. - Visibilité des lumières bronchiques dilatées sur des coupes tomographies. *Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 69, 295, 1953.
95. ISRAEL-ASSELAIN R., CHEBAT J., BURTIN P. et TEIL P. - Un cas d'agammaglobulinémie avec bronchectasies et eczéma allergique. *Bull. et Mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris*. N° 13 et 14, 1er et 8 avril 1960, p. 513.
96. ISRAEL-ASSELAIN R., BURTIN P. et CHEBAT J. - Un trouble biologique nouveau : l'agammaglobulinémie avec Béta 2 macroglobulines. *Soc. Med. des Hôp. de Paris* n° 13 et 14, p. 519 76me année.
97. JACOBSEN H.E.L. - Agammaglobulinemia. *Nord. Med.* 52 : 1278 1954.
98. JANEWAY C.A. - Information personnelle, citée par Good et Mazzitello, ref. 63.
99. JANEWAY C.A. et GITLIN D. - The gammaglobulins. *Advancies in Pediatrics*. IX : 65 ; 1957. The year Bokk Publ. Chicago.
100. JANEWAY C.A., APT L. et GITLIN D. - Absence of serum gamma-globulin. *Th. A. Am. Phys.* 66 : 200 ; 1953.
101. JEAN R. - Hypo ou Agammaglobulinémie isolée chez l'enfant. *La Presse Medicale*. 61 : 828 ; 1953.
102. JEUNE M., LARBRE F., GERMAIN D. et FREYCON F. - Lymphocytophtisie, alymphocytose, agammaglobulinémie. in *Arch. Fr. de Pédiatrie*. 1959.
103. KEIDAN S.E., Mc CARTY K. et HAWORTH J.C. - Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production and absence of serum gammaglobulin. *Arch. Dis. Child.* 28 : 110 ; 1953.
104. KOCH F., SCHMIDT G.W. und DOLL E. - Beitrag zur Agammaglobulinämie in Kindesalter. *Mschr. Kinderheilk.* 105, 211-219, 1957.

105. KOSENOW W. und SCHUMMELFEDER N. - Allgemeiner lymphocytenschwund (lymphophtise). Ein beitrage zur pathologie des Frühen Kindesalters. *Klin. Wschr.* 31, 1022-1029 ; 1953.
106. KOIW E. et GRONWALL A. - Staining of protein-bound carbohydrates after alectrophoresis of serum on filter paper. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 4, 244 ; 1952.
107. KOZINN P.J., SIGEL M.M. et GORRIE R. - Progressive vaccinia associated with agammaglobulinemia and defects in immune mechanism. *Pediatrics*, 16 : 600 ; 1955.
108. KRABS E.G. - Depression of gammaglobulin in hypoproteinemia due to malnutrition. *J. Lab. and Clin. Med.* 31 : 85 ; 1946.
109. KULNEFF N. von, PEDERSEN K.O. et WAJDESTROM J. - Drei Fälle von Agammaglobulinämie. Ein klinischer genetischer und physikalisch. Chemischer Beitrag zur Kenntniss des Proteins stoffwechsels. *Schweiz. med. Wschr.* 85 : 363 ; 1955.
110. LANG N., SCHLETTER G. et WILDHACK R. - Über einen Fall von "Agammaglobulinämie" und das Verhalten parenteral zugeführten radioaktiv markierten Gamma-Globulin in serum. *Klin. Wchnschr.* 32 : 856 ; 1954.
111. LARSSON H.A., STUART C.A., PAULL A.M., PHILLIPS A.M. and PHILLIPS R.W. - Observations on the antibody content of the blood in the patients with multiple myeloma. *New England J. Med.*, 252 : 13 ; 1956.
112. LASKI B., SAS-KORSTAK A. et HILLMAN D.A. - Cyclic neutropenia and agammaglobulinemia. *Am. J. Dis. Child.* 88 : 820 ; 1954.
113. LATIMER E.O., FITZSIMMONS E.J. et RHOADS P.S. - Hypogammaglobulinemia associated with severe wound infection. *J.A. M.A.*, 158 : 1344 ; 1955.
114. LEDUC E.H., COONS A.H. and CONNOLLY J.M. - Studies on antibody production. *J. Exp. Med.* 102, 61-71, 1955.
115. LEVESQUE J., COFFIN R., DUPLAY, DEHELLY, BRIZARD, LEBOUQC et Mlle RENANT. - Hypoprotéinémie essentielle avec agammaglobulinémie chez une enfant à la naissance. *Arch. Franç. Pédiat.*, 10 : 879 ; 1953.
116. LEVIN B. et OBERHOLZER V. - Paper alectrophoresis of serum proteins. *Am. J. Clin. Path.* 23 : 205 ; 1953.

117. LEWIS H.M. et JOHNSON F.C. - Fatal agammaglobulinemie progressive vaccinia. *Arch. Dermat.* 75 : 837 ; 1957.
118. LEWIS E.C., et BROWN H.E. Jr. - Agammaglobulinemia associated with pernicious anemia and diabetes mellitus. *Arch. Int. Med.* 100 : 296 ; 1957.
119. LOFFLER W. - Skoda in Wende punctt de Medizin. *Wien Klin. Wchnschr.* 63 : 771 ; 1951.
120. LONDON I.M. - Symposia on nutrition. *Robert Gould Research Found.* 2 : 72 ; 1949. Cité par Martin N.H., ref. 78.
121. LONGSWORTH L.G., CURTIS R.M. et PEMBROCKE R.H. - Electrophoretic analysis of maternal and fetal plasmas and sera. *J. Clin. Invest.* 24 : 46 ; 1945.
122. LONGSWORTH E.B. et MAC INNES D.A. - Electrophoretic study of nephrotic sera and urine. *J. Exper. Med.* 71 : 77 : 1940.
123. MAC FARLANE A.S., DOVEY A., SLACK H.G.B. et PAPASTAMATIS S.G. - An unusual case of hyperglobulinemia. *J. Path. and Bact.* 64 : 335 ; 1952.
124. MAC LEAN L.D., ZAK S.J., VARCO R.L. et GOOD R.A. - Thymic tumor and acquired agammaglobulinemia : A clinical and experimental study on the immune response. *Surgery*, 40 : 1010 ; 1956.
125. MANTERO O. et CONFALONIERI C. - La sindrome agamma-ipo-gammaglobulinemica. *Il policlinico, Sez. Medica*, 63 : 149 ; 1956.
126. MARIE J. et ETIENE P. - L'agammaglobulinémie congénitale. *Sem. Hôp. Paris*, 33 : 1107 ; 1957.
127. MARTIN N.H. - Agammaglobulinemia : A congenital defect. *Lancet*, 2 : 1094 ; 1954.
128. MARTIN N.H. - Agammaglobulinemia "Triangulo", II : 297 ; 1957
129. MARTIN C.M., BRONSTEIN E. et DRAY S. - Agammaglobulinemia *Ann. Int. Méd.* 47 : 533 ; 1957.
130. MILNE J. - Serum protein fractionation ; Acomparison of sodium sulfate precipitation and electrophoresis. *J. Biol. Chem.* 169, 595 ; 1947.

131. MONCKE C. - Essentielle agammaglobulinemie. *Schweiz. Med. Wchnschr.* 84 : 1033 ; 1954.
132. MIYAGAWA M. - Le tissu lymphoïde du cobaye bactériologiquement stérile. *Sang*, 28, 698 - 717, 1957.
133. MYIANT N.B. - Observations on metabolism of human gamma-globulin labelled by radio-active iodine. *Clin. Sc.*, 11 : 191 1952. Cité par Martin N.H., ref. 78.
134. NELSON D.H., SANDBERG A.A., PALMER J.G. and THYLER F.H. Blood levels of 17 hydroxycorticosteroids following the administration of adrenalsteroids and their relation to levels of circulating leukocytes. *J. Clin. Invest.* 31, 843-849, 1952.
135. O'BRIEN D. et SHARP B.B. - Agammaglobulinemia. *Proc. ROY. Soc. Med.* 48 : 336 : 1956 (abstract).
136. ORLANDINI O., SASS-KORTSAK A. et ABBS I.H. - Serum gamma-globulins levels in infancy. *Am. J. Dis. Child.* 84 : 632 ; 1952.
137. ORTEGA L.G. and MELLORS R.C. - Cellular sites of formation of gammaglobulin. *J. Exp. Med.* 106, 627-640, 1957.
138. OUDIN, voir Gitlin, Hitzig, W.H. and Janeway C.A.. - Multiples serum protein deficiencies in congenital and acquired agammaglobulinemia. *J. Clin. Invest.* 35 : 1199-1204 ; 1956.
139. PEARCE K.M. et PERINPAMYAGAM M.S. - Congenital idiopathic hypogammaglobulinemia. *Arch. Dis. Child.* 32 : 422 ; 1957.
140. PEDERSEN K.O. - Ultracentrifugal studies on serum and serum fractions. Uppsala. 1945.
141. PITTMAN H.S. - Gammaglobulin concentrations in ambulatory patients with bronchiectasis. *The Am. Rev. of resp. Dis.* 2 : 251 ; 1960.
142. PORTER H. - Congenital agammaglobulinemia. A sex linked genetic trait. demonstration of delayed skin sensitivity. *Am. J. Dis. Child.* 90 ; 617 ; 1955.
143. PORTER H.M. - Immunology studies in congenital agammaglobulinemia with emphasis on delayed hypersensitivity. *Pediatrics*, 6, 958, 1957.
144. PRASAD A.S. et KOZA D.W. - Agammaglobulinemia. *Am. Int. Med.*, 41 : 629 ; 1954.

145. RAMON GUERRA A.U., APRATTO J.L., FOSSATTI A., FERREIRA, APOLO A., PASEYRO P., MACKINNON J.E. et ARTAGAVEYTIA-ALLENDE R. - Hypogammaglobulinemia congenito-familiar con moniliasis diseminada grave familiar y "becegetis" atipica. *Rev. Colomb. Pediat.* 16 : 102 ; 1957.
146. RAMON GUERRA A.U. et DRETS M. - Genetica y pathologia chimica. I : Consanguinidad. *Arch. Pediat.* Urug.
147. RAYNAL A. - La leucocytose physiologique de la naissance au 10ème mois. Etude particulière des éosinophiles. *Thèse Paris* 1952.
148. RICHTER G.W. - Experimental hyperglobulinemia ; effect of injected ribonucleotide on serum globulin levels in rabbits undergoing immunization. *J. Exper. Med.* 96 ; 331 ; 1952.
149. RITTOSA P. - Su di un caso di agammaglobulinemia essenziale. *Gazz. Sanit.* 26 : 329 ; 1955.
150. RIVA G. et BARANDUM S. - L'agammaglobulinemia, syndrome da carenza di anticorpi. *Minerva Med.* 48 : 1770 ; 1957.
151. ROBERTS J.C., DIXON F.J., WEIGLE W.O. - Antibody - producing lymph node cells and peritoneal exsudate cells ; morphologic studies of transfer to immunologically inert rabbits. *A. M.A. Arch. Pathol.* 64, 324-332 ; 1957.
152. ROHN R.J., BEKUKU R.H. et BOND W.H. - Acquired agammaglobulinemia and hypersplénism. A case report *Am. J. Med. Sc.* 229 : 406 ; 1955.
153. ROSECAN M., TROBAUGH F.E. et DANFORTH W.H. - Agammaglobulinemia in the adulte. *Am. J. Med.* 19 : 303 ; 1955.
154. ROSSI-ESPAGNET A. et CAPONE M. - Considerazioni sulla sindrome agammaglobulinemica. *Il policlinico Sez. Pratica.* 62 : 766 ; 1955.
155. ROYER P. et CORBEEL L. - Les modifications de la gammaglobulinemie et leur intérêt en Pédiatrie. *S.H.P. Ann. Ped.* 32, 622, 1956.
156. RUBIE J. - Cité par Pearce K.M. et Collab., ref. 68; Inclus dans le Med. Res. Counc. treat. trial for hypogammaglobulinemia.

157. RUNDLES R.W., COOPER G.R. et WILLET R.W. - Multiple myeloma. IV abnormal serum components and Bence Jones protein. *J. Clin. Invest.* 30 : 1125 ; 1951.
158. RYTAND D.H. - Edema with unexplained hypoproteinemia. *Arch. Int. Med.* 69 : 251 ; 1942.
159. SANFORD J.B., FAVOUR C.B. et TRIBEMAN M.S. - Absence of serum gammaglobulin in an adult. *New England J. Med.* 250, 1027, 1954.
160. SASLAW S. et WALL R.L. - Adult agammaglobulinemia. *J. Lab. and Clin. Med.* 44 : 925 : 1954.
161. SAVACOOOL J.W. et LANDES R.P. - Agammaglobulinemia in the adult. *Ann. Int. Med.* 46 : 628 ; 1957.
162. SCHORN J. - Verh. Dtsch. Ges. Path. (Münster), 40 : 291 ; 1956.
163. SCHULZE E. - Agammaglobulinämie. *Deutsch Med. Wchnschr.* 80 : 260 : 1955.
164. SEDALLIAN P., BADON A., FAYOLLE J. et Mlle ROUCHON M.T. Vaccine généralisée mortelle avec virémie et agammaglobulinémie. *Presse Médicale*, 65, 319-321 ; 1957.
165. SELTZER G., BARRON S., TAPOREK M. - Idiopathic hypogamma- and agammaglobulinemia. *New England J. Med.* 252 : 252 ; 1955.
166. SHICK B. et GREENBAUM J.N. - Edema with hypoproteinemia due to congenital defect in protein formation. *J. Pediat.* 27 : 241 : 1945.
167. SIGUIER F., BETOURNE C., LEVY R., DAUSSET J., GUEDON G. et ROBEL P. - A propos d'un cas d'agammaglobulinémie acquise de l'adulte avec splénomégalie. *Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris.* 73 : 909 ; 1957.
168. SIGUIER F., BETOURNE C., LEVY R., HARTMANN L., GUEDON G. et ROBEL P. - Les agammaglobulinémies dites acquises de l'adulte avec splénomégalie. *Sem. Hôp. Paris*, 34ème année ; 184 ; 1958.
169. SLATER R.J., WARD S.M. et KUNKEL H.G. - Immunological relationship among the myeloma proteins. *J. Exper. Med.* 101 85 ; 1955.

170. SNAPPER I., TURNER L.B. et MOSCOWITZ H.L. - *Multiple Myeloma*, N.Y. Grunne et Stratton, 1953, p. 83. Cité par Zinnesman et Hall ref. 14.
171. SOMERSK. - *Vaccinia gangrenosa and agammaglobulinemia*. *Arch. Dis. Child.* 32 : 220-225 : 1957.
172. SORSBY A. (Ed). - *Clinical Genetics*. Butterworth and Co. London 1953.
173. SPAIN D.N., BRADESS V.A. et GREENBLATT I.J. - Possible factor in sudden and unexpected death during infancy. *J.A.M.A.* 156 : 246 ; 1944.
174. STAUDIGER. - *Organische Kolloidchemie*, 2 Aufl. Brunswick 1950.
175. STURGIS A. - En discussion de Janeway C.A. et Coll. Ref. 3, *Tr. A. Am. Phys.* 66 : 201 ; 1953.
176. SVEDBERG T. et PEDERSEN K.O. - *The ultracentrifuge*, Clarendon Press, Oxford, 1940.
177. SWAHN B. - Studies on blood lipids. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 5 (suppl. 9) 1- 114 ; 1953.
178. TANIS A. - Agammaglobulinemia. Case reports of "children memorial hosp.", 13 : 3599 ; 1955.
179. TELUM. - Effects of cortisone on plasmo cells and reticulo-endothelial system in hyper rabbits. *Acta Endocr.* 5, 181-193 1950.
180. TISELIUS H. - Electrophoresis of serum globulin. *Biochem. J.* 31, 1464 ; 1937.
181. TISELIUS H. et BABAT E. - Electrophoresis of immune serum. *Science*, 87 : 416 ; 1938.
182. THOMAS H., BREM M.D., et MORTON M.D. - Defective serum gammaglobulin formation. *Ann. of. Int. Med.* 3 - 465 ; 1955.
183. THOMPSON W.H., Mc QUARRIE I. et BELL E.T. - Edema associated with hypogenesis of serum proteins and atrophic changes in the liver, with studies of water and mineral exchanges. *J. Pediat.* 9 : 604 ; 1936.

184. THORBECKE G.J., GORDON H.A., WESTMAN B., WAGNER M. and REYNIERS J.A. - Lymphoid tissu and serum gammaglobulin in young germfree chickens. *J. of Infection disease*, 100-101, 237-251, 1957.
185. THORBECKE G.J., KENNING F. - Antibody formation "in vitro" by hematopoietic organs after subcutaneous and intravenous immunization. *J. Immun.* 70, 129-133 ; 1953.
186. TOBLER R. und COTTIER H. - Familiare lymphopenic mit agammaglobulinämie und schwerer Moniliasis. Die "essentielle lymphocytophtise" als besondere form der Frühkindlichen Agammaglobulinämie. *Helv. Paediatr. Acta*, 13, 313-338, 1958.
187. TOURAINE A. - L'hérédité en Médecine. Masson Paris. 1955.
188. VARCO R.L., Mc LEAN L.D., AUST J.B. et GOOD R.A. - Agammaglobulinemia : an approach to homovital transplantation. *Ann. Surg.* 142, 334-345 : 1955.
189. VELASCO C., LOBO-PARGA G., YANEZ A. et GONZALEZ E. - Microelectrophoresis in papel de las proteínas del suero de recién nacidos y lactantes normales. *Rev. Chil. Pediat.*, 27 63, 1956.
190. VESIN P., GALLOUEDEC Ch., VALLA A. et CATTAN R. - Hypogammaglobulinémie et réticulose. *Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris.* 74ème année, 437, 1958.
191. WALL R. et SASLAW S. - Adult agammaglobulinemia. *Arch. Int. Med.* 95 : 260 ; 1955.
192. WECHSEL H.F. et WOLF M.J. - Agammaglobulinemia : report of a case. *J.A.M.A.* 161 : 526 ; 1956.
193. WEICHSELBAUM T. - *Am. J. Clin. Path.* (tech. sect.) 16 : 40 ; 1946.
194. WEISBERGER A.S., HEINCE R.W., STORAASTI J.P., HANNAK R. Transfusion of leukocytes labeled with radioactive phosphorus. *J. Clin. Invest.* 29, 336-341, 1950.
195. WESSLEN I. - Passive transfer of tuberculin hypersensitivity by viable lymphocytes from the thoracic duct. *Acta Tuberc. Scand.* 26, 38-53, 1952.

196. WIENER A.S. - voir de Muralt G., Barandum S. und Hassig. Die antiglobulin - hemmungsreaktion als untersuchungsmethode bei hypo und agammaglobulinämien. *Schweiz. Med. Wschr.* 87, 467-470 ; 1957.
197. WILLIAMS C.A. Jr et GRABAR P. - Immuno-electrophoretic studies of serum proteins. III *J. Immunol.* 74, 404 ; 1955.
198. WOHL M.G., REINHOLD J.C. et ROSE B. - Antibody response in patients with hypoproteinemia. *Arch. Int. Med.* 83 ; 402 ; 1949.
199. WOSTMANN B.S. - Serum proteins in germfree vertebrates. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 78, 254-260, 1959.
200. WYNGAARDEN J.B., CRAMFORD J.D., CHABERLIN H.R. et LEVER W.F. - Idiopathic hypoproteinemia, Report of case of transient edema, depression of plasma albumin and gammaglobulin and eosinophilia. *Pediatrics*, 9 ; 729 ; 1952.
201. YOUNG I.I. et WOLFSON W.Q. - Idiopathic and acquired systematic agammaglobulinemia. *J. Lab. and Clin. Med.* 44 : 959, 1954. (abstract).
202. YOUNG I.I. et WOLFSON W.Q. - The agammaglobulinemia syndrome of young men. Its differentiation into familial lymphopenic agammaglobulinemia and familial non - lymphopenic dysgammaglobulinemia. *Clin. Res. Proc.* 2 : 101 ; 1954.
203. YOUNG I.I., WOLFSON W.Q. et COHN C. - Studies in serum proteins in agammaglobulinemia in the adult. *Am. J. Med.* 19, 222 ; 1955.
204. ZINNEMAN H.H., HALL W.H. et HELLER B.I. - Acquired agammaglobulinemia. Report of three cases. *J.A.M.A.*, 156, 1390 1954.
205. ZINNEMAN H.H. et HALL W.H. - Recurrent pneumonia in multiple myeloma and some observations on immunologic response. *Am. Int. Med.* 41 ; 1152 ; 1954.

TABLE DES MATIERES

I	INTRODUCTION	9
II	HISTORIQUE	11
III	CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES AGAMMAGLOBULINEMIES	13
IV	OBSERVATIONS	17
V	PLACE NOSOLOGIQUE DES OBSERVATIONS RAPPORTEES	27
VI	ETUDE CLINIQUE	29
VII	ETUDE BIOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE	39
VIII	LES CAUSES DU DEFICIT EN GAMMAGLO- BULINES	49
IX	TRAITEMENT	51
X	CONCLUSIONS	53
XI	BIBLIOGRAPHIE	57

